

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Expression ausgewählter Zytokeratine
in den Normalgeweben des Hundes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Tina Rickmeyer
aus Karl-Marx-Stadt

Leipzig, 2019

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan:

Prof. Dr. Walter Brehm

Betreuer:

Prof. Dr. Heinz-Adolf Schoon

Gutachter:

Prof. Dr. Heinz-Adolf Schoon, Institut für Veterinär-Pathologie, Leipzig

Prof. Dr. Elisabeth M. Liebler-Tenorio, Institut für molekulare Pathogenese,
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Friedrich-Löffler-Institut, Jena

Tag der Verteidigung: 11.12.2018

Widmung

meinem lieben Mann Rico und meinen Kindern

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IX
1 EINLEITUNG.....	1
2 LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Epidemiologie neoplastischer Erkrankungen in der Veterinärmedizin.....	2
2.2 Zytokeratine.....	2
2.2.1 Einteilung der Zytokeratine.....	2
2.2.2 Physikalische und chemische Eigenschaften	3
2.2.3 Funktion der Zytokeratine	4
2.2.4 Ultrastruktureller Aufbau	5
2.2.5 Genetische Kodierung	5
2.2.6 Bekannte Zytokeratinexpression des Menschen	6
2.2.6.1 Normalgewebe.....	6
2.2.6.2 Neoplasien	8
2.2.7 Bekannte Zytokeratinexpression des Hundes.....	9
2.2.7.1 Normalgewebe.....	9
2.2.7.2 Neoplasien	14
2.3 Ursachen für Reaktionsintensitätsschwankungen in der Immunhistochemie	15
2.3.1 Auswirkung der Formalinfixierung.....	15
2.3.2 Andere bekannte Ursachen.....	15
2.4 Zusammenfassung und Fazit aus der Literatur.....	17
3 MATERIAL UND METHODEN	18
3.1 Tiergut, Material und Probenherkunft.....	18
3.1.1 Tierart und Tiergut	18
3.1.2 Auswahl der Zielorgane	18
3.1.3 Probenentnahme und Fixierung.....	18
3.2 Probenaufbereitung, histologische Präparation und Gewebeauswahl.....	19
3.2.1 Probenaufarbeitung und histologische Präparation.....	19
3.2.2 Gewebeauswahl.....	19
3.3 Lichtmikroskopische Untersuchungen	19
3.4 Immunhistologische Untersuchungen	20
3.4.1 Verwendete Antikörper	20
3.4.2 Vorversuche.....	21

3.4.3	Hauptversuch.....	21
3.4.4	Immunhistologische Kontrollen, Färbesystem und Verstärkersystem.....	22
3.5	Auswertung der immunhistologischen Untersuchungen.....	22
3.6	Statistische Auswertungen	23
4	ERGEBNISSE.....	25
4.1	Gewebeübersicht Immunoreaktiver Score (IRS)	25
4.2	Immunhistologische Reaktion der untersuchten Zytokeratine in den einzelnen Geweben.....	26
4.2.1	<u>Atmungsapparat</u>	26
4.2.1.1	Nase (<i>Nasus externus</i>)	26
4.2.1.2	Nasenmuschel (<i>Conchae nasalis</i>)	27
4.2.1.3	Luftröhre (<i>Trachea</i>).....	30
4.2.1.4	Lunge (<i>Pulmones</i>)	32
4.2.2	<u>Verdauungsapparat</u>	33
4.2.2.1	Wange (<i>Labia buccalis</i>)	33
4.2.2.2	Zahnfleisch (<i>Gingiva</i>).....	34
4.2.2.3	Zunge (<i>Lingua</i>).....	34
4.2.2.4	Ohrspeicheldrüse (<i>Glandula parotidea</i>).....	35
4.2.2.5	Speiseröhre (<i>Oesophagus</i>).....	36
4.2.2.6	Magen (<i>Ventriculus</i>).....	37
4.2.2.7	Dünndarm (<i>Intestinum tenue</i>).....	38
4.2.2.8	Dickdarm (<i>Intestinum crassum</i>)	39
4.2.2.9	Enddarm und Anus (<i>Rectum</i> und <i>Canalis analis</i>).....	39
4.2.2.10	Leber (<i>Hepar</i>).....	42
4.2.2.11	Gallenblase (<i>Vesica fellea</i>).....	43
4.2.2.12	Bauchspeicheldrüse (<i>Pancreas</i>)	43
4.2.3	<u>Harnapparat</u>	44
4.2.3.1	Niere (<i>Ren</i>)	44
4.2.3.2	Harnblase (<i>Vesica urinaria</i>)	46
4.2.4	<u>Männliches Genitale</u>	47
4.2.4.1	Hoden (<i>Testis</i>)	47
4.2.4.2	Nebenhoden (<i>Epididymis</i>)	48
4.2.4.3	Vorsteherdrüse (<i>Glandula prostatica</i>).....	49
4.2.4.4	Männliches Glied (<i>Penis</i>).....	50

4.2.5	<u>Weibliches Genitale</u>	51
4.2.5.1	Eierstock (<i>Ovar</i>)	51
4.2.5.2	Eileiter (<i>Salpinx</i>).....	51
4.2.5.3	Gebärmutter (<i>Uterus</i>)	52
4.2.5.4	Gebärmutterhals (<i>Cervix uteri</i>)	53
4.2.5.5	Scheide (<i>Vagina</i>)	53
4.2.6	<u>Haut und Anhangsorgane</u>	54
4.2.6.1	Haut (<i>Integumentum commune</i>)	54
4.2.6.2	Augenlid (<i>Palpebra superior</i>).....	55
4.2.6.3	Ceruminaldrüsen (<i>Glandulae ceruminosae</i>)	57
4.2.6.4	Milchdrüse (<i>Mamma</i>)	58
4.2.7	<u>Lymphatische Organe</u>	59
4.2.7.1	Thymus	59
4.2.7.2	Milz (<i>Lien</i>).....	61
4.2.7.3	Gaumenmandel (<i>Tonsilla palatina</i>).....	61
4.2.8	<u>Hormondrüsen (endokrine Drüsen)</u>	63
4.2.8.1	Hirnanhangsdrüse (<i>Glandula pituitaria</i>)	63
4.2.8.2	Nebenniere (<i>Glandula adrenalis</i>).....	64
4.2.8.3	Schilddrüse (<i>Glandula thyroidea</i>)	64
4.2.8.4	Nebenschilddrüse (<i>Glandula parathyroidea</i>).....	65
4.2.9	<u>Innere Oberflächen</u>	65
4.2.9.1	Meningothel.....	65
4.2.9.2	Plexus choroideus/Ependym	65
4.2.9.3	Serosa	66
4.2.9.4	Synovialmembran des Kniegelenkes (<i>Membrana synovialis genu</i>).....	66
4.3	Färbeintensität	66
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Zytokeratinexpression für die Spezies Hund	70
4.4.1	Gruppierung der untersuchten Gewebe nach Reaktionsmuster	70
4.4.2	Differenzierungsschema	80
5	DISKUSSION	82
5.1	Kritischer Vergleich der Ergebnisse beim Hund mit der vorhandenen Literatur..	82
5.2	Vergleichende Betrachtung der Zytokeratinexpression von Hund und Mensch...	88
5.3	Fehleranalyse und Methodik	91

5.3.1	Methode und Fixation	91
5.3.2	Sensitivität/Spezifität.....	91
5.3.3	Bewertung der einzelnen verwendeten Marker	92
5.4	Ausblick.....	95
6	ZUSAMMENFASSUNG	97
7	SUMMARY	99
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	101
9	ANHANG.....	A - 1
9.1	Verfahrensschritte Fixierung	A - 1
9.1.1	Herstellung 4%iges gepuffertes Formalin	A - 1
9.1.2	Fixierdauer.....	A - 1
9.2	Verfahrensschritte der immunhistologischen Untersuchungen.....	A - 1
9.2.1	Vorbehandlung	A - 1
9.2.2	Besondere Verfahren	A - 2
9.2.3	Antigennachweis mittels monoklonaler Antikörper nach der PAP-Methode ...	A - 2
9.2.4	Standard zur Nachbehandlung (DAB)	A - 3
9.2.5	Standard zum Nachweis mittels Histofine© Verstärkersystem	A - 3
9.2.6	Verwendete Antikörper und Seren	A - 4
9.2.7	Lösungen und Puffer	A - 4
9.3	Für die Immunhistologie verwendete Positivkontrollen und Primärantikörper	A - 6
9.4	Tabellen	A - 7
9.5	Abbildungen	A - 39
9.5.1	Nase (<i>Nasus externus</i>)	A - 40
9.5.2	Nasenmuschel (<i>Conchae nasalis</i>)	A - 41
9.5.3	Lufttröhre (<i>Trachea</i>).....	A - 42
9.5.4	Lunge (<i>Pulmones</i>)	A - 43
9.5.5	Wange (<i>Labia buccalis</i>)	A - 44
9.5.6	Zahnfleisch (<i>Gingiva</i>).....	A - 45
9.5.7	Zunge (<i>Lingua</i>).....	A - 46
9.5.8	Ohrspeicheldrüse (<i>Glandula parotidea</i>).....	A - 47
9.5.9	Speiseröhre (<i>Oesophagus</i>).....	A - 48
9.5.10	Magen (<i>Ventriculus</i>).....	A - 49
9.5.11	Dünndarm (<i>Intestinum tenue</i>).....	A - 50
9.5.12	Dickdarm (<i>Intestinum crassum</i>)	A - 51

9.5.13	Enddarm und Anus (<i>Rectum</i> und <i>Canalis analis</i>).....	A - 52
9.5.14	Leber (<i>Hepar</i>).....	A - 53
9.5.15	Gallenblase (<i>Vesica fellea</i>).....	A - 54
9.5.16	Bauchspeicheldrüse (<i>Pankreas</i>)	A - 55
9.5.17	Niere (<i>Ren</i>)	A - 56
9.5.18	Harnblase (<i>Vesica urinaria</i>)	A - 57
9.5.19	Hoden (<i>Testis</i>)	A - 58
9.5.20	Nebenhoden (<i>Epididymis</i>)	A - 59
9.5.21	Vorsteherdrüse (<i>Prostata</i>)	A - 60
9.5.22	Männliches Glied (<i>Penis</i>).....	A - 61
9.5.23	Eierstock (<i>Ovar</i>)	A - 62
9.5.24	Eileiter (<i>Salpinx</i>).....	A - 63
9.5.25	Gebärmutter (<i>Uterus</i>)	A - 64
9.5.26	Gebärmutterhals (<i>Cervix uteri</i>)	A - 65
9.5.27	Scheide (<i>Vagina</i>)	A - 66
9.5.28	Haut (<i>Integumentum commune</i>)	A - 67
9.5.29	Augenlid (<i>Palpebra superior</i>).....	A - 68
9.5.30	Ceruminaldrüsen (<i>Glandulae ceruminosae</i>)	A - 69
9.5.31	Milchdrüse (<i>Mamma</i>).....	A - 70
9.5.32	Thymus.....	A - 71
9.5.33	Milz (<i>Lien</i>).....	A - 72
9.5.34	Gaumenmandel (<i>Tonsilla palatina</i>).....	A - 73
9.5.35	Hirnanhangsdrüse (<i>Glandula pituitaria</i>).....	A - 74
9.5.36	Nebenniere (<i>Glandula adrenalis</i>).....	A - 75
9.5.37	Schilddrüse (<i>Glandula thyroidea</i>).....	A - 76
9.5.38	Nebenschilddrüse (<i>Glandula parathyroidea</i>).....	A - 77
9.5.39	Meningothel.....	A - 78
9.5.40	<i>Plexus choroideus/ Ependym</i>	A - 79
9.5.41	Serosa	A - 80
9.5.42	Synovialmembran des Kniegelenkes (<i>Membrana synovialis genu</i>).....	A - 81
9.6	Diagramme	A - 82
9.6.1	Färbeintensität der einzelnen Individuen, getrennt nach Markern	A - 82
9.6.2	Einteilung der Färbeintensität in Abhängigkeit von der Fixierdauer in Formalin, getrennt nach Markern.....	A - 86

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	Ausreißer
a	Jahr/Jahre
Abb.	Abbildung
Anh.	Anhang
CK	Zytokeratin
h	Stunde
H.E.	Hämalaun-Eosin
HIER	Heat Induced Epitop Retrieval
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
IHC	Immunhistochemie
IRS	Immunoreaktiver Score
k.A.	keine Angaben
Kap.	Kapitel
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
M	Mittelwert, arithmetisches Mittel
m	Median
mAK	monoklonale Antikörper
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
Negativk./-kontr.	Negativkontrolle
obB	ohne besonderen Befund
pAK	polyklonaler Antikörper
PCR	Polymerase Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PBS	Phosphate Buffered Saline
S.	Seite(n)
s.	siehe
SDS	Natriumdodecylsulfat
T.	Tela
Tab.	Tabelle
TBS	Tris-Buffered Saline
u.a/u.ä.	und andere/ und ähnliche
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization

1 EINLEITUNG

Der Hund gehört unter den Haustierspezies zu den Tierarten, bei denen am häufigsten neoplastische Veränderungen diagnostiziert werden (VASCELLARI et al. 2009). Die Differenzierung und Klassifizierung dieser Neoplasien spielt in der routinemäßigen pathohistologischen Diagnostik eine herausragende Rolle. Hierbei kann jedoch die Identifizierung schlecht differenzierter Neoplasien oder von Metastasen unbekannter Herkunft mittels histomorphologischer Kriterien und Routinefärbung eine beinahe unlösbare Aufgabe darstellen.

Zytokeratinmarker werden bereits seit Mitte der 80er Jahre in der Humanmedizin zur Differenzierung epithelialer Neoplasien verwendet (MOLL et al. 1982, RAMAEKERS et al. 1983, RUNGGER-BRÄNDLE und GABBIANI 1983, RAMAEKERS et al. 1985). Der Eingang in die Veterinärmedizin erfolgte zeitverzögert auf experimenteller Basis Ende der 80er Jahre (CARDONA et al. 1989, VOS et al. 1989).

Obwohl schon einzelne Bemühungen unternommen wurden, die Zytokeratinexpression in epithelialen Geweben des Hundes genauer zu charakterisieren, ist bislang noch kein einheitliches Expressionsschema analog zur Humanmedizin bekannt (MOLL et al. 2008).

Diese Grundlagenarbeit befasst sich nun erstmals systematisch mit dem Einsatz etablierter monoklonaler Zytokeratinmarker aus der Humanmedizin zur näheren vergleichenden Charakterisierung aller relevanten, histologisch unveränderten Gewebe beim Hund.

Ziel ist es, einen vollständigen Abriss der immunhistologischen Reaktionsprofile analog des von MOLL (1993) in seiner Habilitationsschrift etablierten Zytokeratinexpressionskataloges des Menschen zu geben.

Dabei sollen neben der Deskription vor allem die Fragen der Übertragbarkeit aus der Humanmedizin, sowie Sensitivität und Spezifität dieser Methode untersucht werden.

Weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, den in der Routinediagnostik tätigen Veterinärpathologen einen Leitfaden zur möglichen Differenzierung epithelialer Neoplasien mittels immunhistologischer Verfahren an die Hand zu geben. Diese Arbeit soll als Grundlage für Folgearbeiten zur systematischen Charakterisierung der Expressionsprofile epithelialer und nicht-epithelialer Neoplasien beim Hund dienen.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Epidemiologie neoplastischer Erkrankungen in der Veterinärmedizin

Erkrankungen im Rahmen neoplastischer Veränderungen sind eine der häufigsten mittelbaren Todesursachen der sogenannten ‚companion animals‘ in den Industrienationen (ANON. 2001, BRÜMMER 2008; VASCELLARI et al. 2009). Die Hundepopulation in Deutschland beträgt circa 6,9 Millionen Tiere (OHR 2014). Somit zählt der Hund zu den beliebtesten ‚companion animals‘ in Deutschland (OHR 2014). Die WHO führt für Hund und Katze ca. 200 epitheliale neoplastische Veränderungen auf (BULL. WORLD HEALTH ORGAN. 2004). Statistische Studien über das Vorkommen von Neoplasien in der gesamten Hundepopulation weltweit zeigen eine Prävalenz von 310 bis 958 Tumorerkrankungen pro 100.000 Hunde (MERLO et al. 2008). Über 75% der Hunde mit neoplastischen Veränderungen sind älter als 7 Jahre (MERLO et al. 2008). Dabei werden epitheliale Neoplasien beim Hund mit über 45 % am häufigsten diagnostiziert (VASCELLARI et al. 2009). GAMLEM et al. (2008) und VASCELLARI et al. (2009) benennen die Verteilung der aufgetretenen Neoplasien in den Ursprungsgeweben nach der Häufigkeit ihres Auftretens wie folgt:

1. Mamma/Haut, 2. Urogenitaltrakt, 3. Maulhöhle. Eine der wichtigsten Gruppen von Differenzierungsmarkern in der Humanpathologie für epitheliale Neoplasien sind die Zytokeratinmarker (MOLL 1993).

2.2 Zytokeratine

Die im Folgenden erläuterten Sachverhalte beziehen sich, so nicht gesondert darauf hingewiesen wird, auf humane Zytokeratine.

2.2.1 Einteilung der Zytokeratine

Jede Zelle besitzt ein zytoskelettales Proteinnetzwerk, welches maßgeschneidert für ihre Zellfunktionen ist. Die drei Hauptbestandteile bilden dabei Aktin-, Mikrotubulin- und Intermediärfilamente (FLETCHER und MULLINS 2010, WEINHAUSEN et al. 2012).

Intermediärfilamente werden von einer sehr großen Gruppe unterschiedlicher Gene kodiert (Multigenfamilie). Sie sind hochspezifisch für ihren Zelltyp (OSBORN und WEBER 1982, HERRMANN et al. 2007) und zeigen ein gewebespezifisches Auftreten (LAZARIDES 1980, OSBORN und WEBER 1982, OSBORN und WEBER 1983, OSBORN 1985). Zur Gruppe der Intermediärfilamente gehören 7 Untergruppen: Zytokeratine (epitheliale Zellen), Vimentin (mesenchymale Zellen), Desminfilamente (glatte/quergestreifte Muskelzellen), Gliafilamentpro-

tein (Astrozyten, Bergmann-Glia, Tanyzyten, Zellen der Schwann'sche Nervenscheide, Chondrozyten, Myoepithelzellen), Neurofilamente (Neurone, Phäochromozyten), Peripherin (periphere Neurone), Nestin (neuroepitheliale Stammzellen) (MOLL 1993). Eine Koexpression von Vimentin jeweils mit Desmin (vaskuläre Muskelzellen), Gliafilament (Astrozyten), Neurofilament (embryonale Nervenzellen) und Zytokeratin (mesodermale Epithelien) ist in Ausnahmefällen möglich (MOLL 1993). Intermediärfilamente können mittels Immunhistochemie und biochemischer Verfahren determiniert werden (LAZARIDES 1980, OSBORN und WEBER 1982, OSBORN und WEBER 1983, VIRTANEN et al. 1985). Zytokeratine bilden in dieser Proteinfamilie die Gruppe mit der größten Diversität. Sie werden in weiche Keratine epithelialer Zellen und in harte Keratine aus Haaren und Nägeln, Krallen und Hufhorn unterteilt (HERRMANN et al. 2002). Das 'Keratin Nomenclature Committee' etablierte 2006 einen Gene und Proteine umfassenden Nomenklaturkatalog, welcher in Tabelle 9.4.1 (s. Anh. S. 7) dargestellt ist (SCHWEIZER et al. 2006).

2.2.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Zytokeratine gehören zu den schwerlöslichen zellulären Gerüststrukturen. Sie können weder mit nieder- noch mit hochmolekularen Salzlösungen gelöst werden und ebenso wenig in nichtionischen Detergenzien (BERSHADSKY und VASILIEV 1988, MOLL 1993). Die von ihnen gebildeten unverzweigten Tonofilamente sind im Durchmesser 10 nm groß. Diese sind chemisch sehr stabil (MOLL et al. 2008). Zytokeratine weisen ein Molekulargewicht von 40 bis 68 kDa auf (MOLL 1993). Auf Grund ihres isoelektrischen Punktes und unter Berücksichtigung des Homologievergleiches der Aminosäuresequenzen lassen sich Zytokeratine in zwei Subklassen unterteilen. Der Typ-I (CK9-20) beinhaltet die sauren Zytokeratine mit einem Molekulargewicht von 40 - 64 kDa, der Typ-II die basischen und neutralen Zytokeratine (CK 1-8) mit einem Molekulargewicht von 52 - 68 kDa (FUCHS et al. 1981, MOLL et al. 1982; SCHILLER et al. 1982). Eine übersichtliche Darstellung aller Zytokeratine nach zweidimensionaler Gelelektrophorese bietet Abb. 2.1 S. 4. Dabei kann eine große Homologie innerhalb einer Subfamilie (50-99%), jedoch nur eine sehr geringe Homologie (25-35%) zwischen den Subfamilien, bezogen auf den hochkonservierten, alphahelikalen Hauptteil beobachtet werden (FUCHS 1988, STEINERT und ROOP 1988).

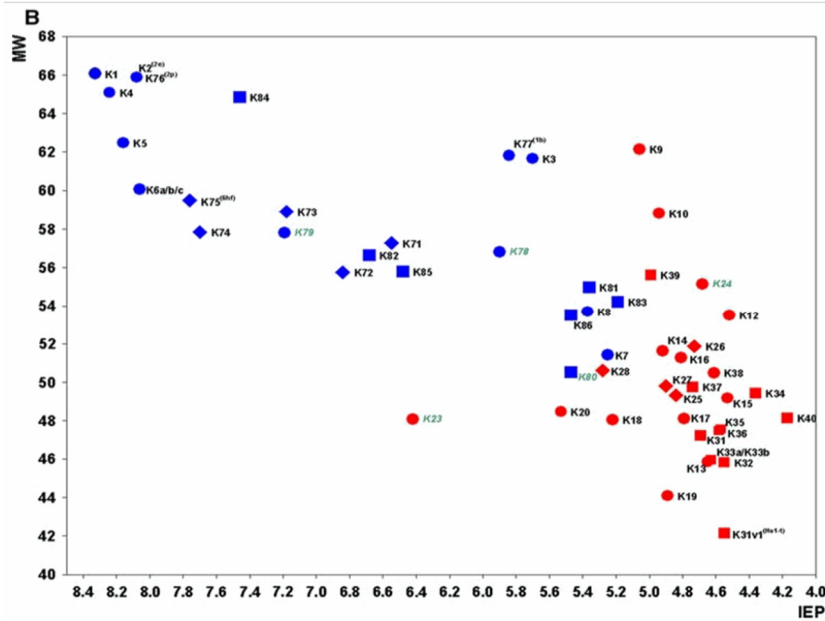


Abb. 2.1: Abgebildet ist die Auftrennung der Zytokeratine (Typ-I **rot** und Typ-II **blau**) nach zweidimensionaler SDS-Page Gelelektrophorese (MOLL et al. 2008).

IEP: isoelektrischer Punkt
MW: molecular weight
(Molekulargewicht)

2.2.3 Funktion der Zytokeratine

Zytokeratine übernehmen als Bestandteil des Zytoskeletts wichtige mechanische Funktionen. Sie gewährleisten die mechanische Stabilität der Zelle. Weiterhin sind sie verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Zellform und der zellulären Polarität (RUNGGER-BRÄNDLE und GABBIANI 1983, DUCATELLE et al. 1985, JOCKUSCH et al. 1986, ORIOLO et al. 2007). Außerdem sind sie als essentielle Bestandteile der Zell-Zellkontakte und der Kontakte zur Basalmembran wesentlich mitverantwortlich für die Erhaltung der Oberflächenintegrität epithelialer Zellverbände (MOLL et al. 2008). Neben der rein mechanischen Funktion erfüllen Zytokeratine auch eine Reihe von regulatorischen Funktionen (MOLL et al. 2008). So sind sie an der Weiterleitung von Informationen von der Zelloberfläche in den extrazellulären Raum und zwischen der Kernmembran und dem Zytoplasma beteiligt (GOLDMAN et al. 1986). CK 8 schützt die Zellen vor Apoptose, indem es als eine Art 'Phosphatschwamm' agiert und somit aktivierten Kinasen das Substrat raubt (CAULIN et al. 2000, KU et al. 2003[2], KU und OMARY 2006). TONG und COULOMBE et al. (2006) bestätigten diese Funktion auch für CK 17. Der Komplex CK8/18 schützt Hepatozyten gegen Zellstress und Zelltraumata (ZATLOUKAL et al. 2000, KU et al. 2003[1]). CK 17 soll vornehmlich an der Regulation der Proteinsynthese und der Zellgröße während der Wundheilung epithelialer Gewebe beteiligt sein, indem es intrazelluläre Signalkaskaden reguliert (KIM et al. 2006). Während der Plazentation und Embryogenese übernehmen CK8/18 und CK 19 eine protektive Rolle in der Barrierefunktion der Plazenta und des Trophoblasten (JAQUEMAR et al. 2003). CK 8/18 spielen eine wichtige regulatorische Rolle im Zellzyklus (TOVIOLA et al. 2001, KU et al. 2002, MARGOLIS et al. 2006, GALARNEAU et al. 2007, MAGIN et al. 2007). Zytokeratine sind weiterhin beteiligt an Exo- und Endozytoseprozessen (RUNGGER-BRÄNDLE und GABBIANI 1983, DUCATELLE et al. 1985, JOCKUSCH et al. 1986, ORIOLO et al. 2007).

2.2.4 Ultrastruktureller Aufbau

Zytokeratine weisen im ultrastrukturellen Aufbau einen ca. 310 Aminosäuren langen, stabförmigen Hauptteil auf. Dieser zeigt eine alphahelikale, sekundäre Proteinstruktur. Flankiert wird er jeweils durch eine nicht-alphahelikale Kopf- und Schwanzdomäne. Sie dienen der Bildung von Sulfidbrücken zur Bildung eines filamentösen Netzwerkes mit dem heterologen Partnerkeratin und den Keratin-assoziierten Proteinen. Diese kleinen Proteine übernehmen die Funktion des Bindungsproteins bei der Quervernetzung der langen Bündel, sowie bei den Plattenproteinen der Desmosomen und Hemidesmosomen (MOLL 1993).

Zytokeratine liegen in der Zelle immer in äquimolaren Mengen von Typ-I- und Typ-II-Zytokeratinen vor (MOLL et al. 2008). Sie bilden zwingend Heterodimere mit einem festen, gewebespezifischen Partner aus (FRANKE et al. 1983; SUN et al. 1984; HATZFELD und FRANKE 1985; HATZFELD und WEBER 1990, LU und LANE 1990). Dabei verknäulen sich die beiden keulenförmigen Kopf- und Schwanzdomänen und bilden zuerst Heterodimere, um daraus dann Heterotetramere zu formen (LU und LANE 1990). Die Zytokeratine einer Zelle liegen sowohl in gelöster, als auch kondensierter Form vor. Durch Phosphorylierung und Glykosylierung können diese beiden Zustände ineinander überführt werden (FLITNEY et al. 2009). Dabei bilden diese Zustände einen 'Keratinzyklus' und bieten dem Zytoskelett und der Epithelzelle damit die nötige Flexibilität (WINDOFFER et al. 2011). Zytokeratine einfacher Epithelien liegen meist in losen Bündeln vor, während sie sich in Plattenepithelien und Haaren zu Tonofilamenten zusammenrollen. Diese heteropolymeren Tonofilamente umflechten den Zellkern und spannen sich durch das Zytoplasma, um schließlich als Teil der Zell-Zell-Verbindung (Desmosomen) der Zytoplasmamembran anzuhaften. Außerdem nehmen Zytokeratine als Bestandteil der Hemidesmosomen über die Basalmembran Kontakt zum lockeren Bindegewebe auf (MOLL et al. 2008). Je härter/stärker das Gewebe ist, desto mehr unterschiedliche Keratinsubtypen sind beteiligt. Die meisten (17 verschiedene) besitzt daher die Haarfaser (MOLL et al. 2008).

Interessant sind die ultrastrukturellen Veränderungen bei spontaner Krafteinwirkung auf die Zelle, welche zu einer Kondensation mittels Phosphorylierung von gelösten, im Zytoplasma gespeicherten Zytokeratinpartikeln führt (hauptsächlich CK 8/18), die dann maßgeblich zur Verfestigung des Zytoskeletts beitragen. So kann die Zelle den unterschiedlichen Anforderungen eines mechanischen Oberflächenschutzes gerecht werden, ohne dabei ihre nötige Formflexibilität ständig aufgeben zu müssen (FLITNEY et al. 2009).

2.2.5 Genetische Kodierung

Beim Mensch liegt die genetische Information aller Zytokeratine auf den Chromosomen 12 und 17. Dabei kodiert der Genlokus auf Chromosom 17q21.2 alle Typ-I-Zytokeratine, außer CK18 und Chromosom 12q13.13 alle Typ-II-Zytokeratine, inklusive CK18. Die Gennamen der jewei-

ligen Zytokeratine sind in der Nomenklatur als KRT1, KRT2, KRT3 usw. festgelegt (SCHWEIZER et al. 2006, MOLL et al. 2008).

Beim Hund ist die genetische Information aller Zytokeratine ebenso auf zwei Chromosomen kodiert. Dabei kodiert Chromosom 9 die Typ-I-Zytokeratine, außer CK 18 und Chromosom 27 die Typ-II-Zytokeratine, inklusive CK 18. Ein drittes Chromosom kodiert für alle Keratin-assoziierten Proteine (Chromosom 31). Daneben gibt es zahlreiche Pseudogene für CK 7, CK 8 und CK 18 auf weiteren Chromosomen des Hundes (ANON. 2015). Dies zeigt die hohe phylogenetische Konservierung der Zytokeratine (MOLL et al. 2008).

2.2.6 Bekannte Zytokeratinexpression des Menschen

Die Expression von Zytokeratinen in einer bestimmten Zellpopulation mit festgelegter Funktion und in einem bestimmten Differenzierungsstadium ist hochkonserviert und hochspezifisch (MOLL et al. 2008). Die weichen epithelialen Zytokeratine lassen sich noch einmal in eine Gruppe der Zylinderepithel-typischen, einfachen Epithelien und eine Gruppe der Plattenepithel-typischen teilen. Dabei umfasst die Gruppe der Zylinderepithel-typischen Zytokeratine die niedermolekularen Zytokeratine CK 7, CK 8, CK 18, CK 19, sowie CK 20 und die Gruppe der Plattenepithel-typischen Zytokeratine die Gruppe der hochmolekularen Zytokeratine CK 1-6 und CK 9-17 (MOLL et al. 2008).

Doch die Spezifität der Zytokeratine ist viel weitreichender. Ihre Expression ist spezifisch für einen bestimmten phylogenetischen, sowie ontogenetischen Entwicklungsstand der Zelle und einen spezifischen Terminierungsstatus im Zuge der finalen Differenzierung des Gewebes. Bestimmte Zytokeratinexpressionsmuster charakterisieren den ablaufenden Reifungsprozess der Zelle (MOLL et al. 2008).

2.2.6.1 Normalgewebe

In 'Cytokeratins as Markers of Differentiation' beschreibt MOLL (1993) in den Normalgeweben und deren korrelierenden Neoplasien neben den in dieser Studie verwendeten Antikörpern gegen CK 7, 8, 13, 14, 17, 19 und 20 auch das Reaktionsmuster von CK 5, CK 6/16 und CK 1/10/11. Diese Ergebnisse bleiben in der vorliegenden Studie unberücksichtigt (vgl. Kap. 3.4.1 S. 21). Teilweise wird jedoch an Stelle des CK 14 die Reaktion des Partnerkeratins 5 beschrieben, was entsprechend gesondert markiert ist (#). Methodisch weist MOLL (1993) u.a. die humanen Zytokeratine sowohl mittels direkten Nachweises (SDS-Gelelektrophorese und Westernblot), als auch über indirekte Methoden mittels Immunhistochemie und Immunfluoreszenz an Kryostatschnitten und formalinfixiertem Gewebe nach.

Die gewebespezifischen Zytokeratinexpression in humanem und kaninen Normalgewebe wird in Tab. 9.4.2 (s. Anh. S. 8) vergleichend dargestellt (MOLL 1993, vorliegende Studie).

CK8

Das Typ-II-CK 8 bildet typischerweise Paare mit dem Typ-I-CK 18. Sie bilden das primäre, klassische CK-Paar einfacher Epithelien und auch parenchymatöser Epithelien. So kommen sie als einzige CK in Hepatozyten, azinären Zellen des exokrinen Pankreas, proximalen Tubulusepithelien der Niere und in endokrinen Inselzellen des Pankreas vor. Sie treten als erstes CK-Paar in der Embryogenese auf (Phase der Präimplantation) und gelten als das phylogenetisch älteste CK-Paar. Außer in einfachen Epithelien kommen sie gemeinsam mit anderen CK in pseudomehrschichtigen, respiratorischen Epithelien, komplexen Drüsenepithelien, Urothel und selbst lokal in unverhorntem Plattenepithel vor. Dort ist ihr Vorkommen hauptsächlich auf luminale Zellen beschränkt. Sie fehlen hingegen in ausdifferenzierten Keratinozyten (MOLL 1993).

CK 7

Das Typ-II-CK gehört, zusammen mit seinem Partnerkeratin 19, zu den sekundären CK der einfachen Zylinderepithel-spezifischen CK. Es hat ein deutlich reduziertes Expressionsprofil verglichen mit CK 19. Es kommt in dukталen Epithelien, Mesothel und pseudogeschichteten, respiratorischen Epithelien vor. CK 7/19 kommen außer in intestinalen Epithelien, welche kein CK 7 exprimieren, als Paar vor. In Plattenepithelien ist CK 7 nicht nachweisbar (MOLL 1993).

CK 19

Das Typ-I-CK ist das kleinste CK. Ihm fehlt zu großen Teilen die sonst charakteristische, nicht-alpha-helikale Schwanzdomäne der CK (BADER et al. 1986). Es ist als sekundäres CK typisch für Zylinderepithelien. Außer in dukталen Epithelien kommt es auch in intestinalen Epithelien, dem Foveolarepithel des Magens und im Mesothel vor. Es fehlt jedoch in den parenchymatösen, einfachen Epithelien wie Hepatozyten, azinärem Pankreas und proximalem Tubulusepithel der Niere. In intestinalen Epithelzellen formt es ein Heterodimer mit CK 8 (MOLL 1993).

CK 20

Das Zytokeratin 20, früher als intestinales (IT) Protein bezeichnet, gehört zu den Zylinderepithel-typischen Keratinen. Dieses Typ-I-CK bildet meist Paare mit dem Typ-II-CK 8. Sein Expressionsmuster ist eng beschränkt. So wird es vor allem von intestinalen Epithelien, Urothel und bestimmten neuroendokrin aktiven Zellen exprimiert, wie z.B. den Merkelzellen der Haut (endodermale Gewebe und ausdifferenzierte Zellen). Den größten prozentualen Anteil an den intrazellulär exprimierten CK hat es in luminalen Duodenalepithelzellen (MOLL 1993).

CK 14

Das Plattenepithel-typische CK bildet zusammen mit seinem Typ-II-Partnerkeratin 5 das charakteristische Paar basaler Keratinozyten (verhorntes und unverhorntes Plattenepithel), sowie von Myoepithelien und basalen Stammzellen von Drüsenausführungsgängen. Sie bilden als Tonofilamente die Verbindung zu den Desmosomen und den Hemidesmosomen. CK 14 kommt auch in Mesothelzellen und dem Epithel des Amnions vor (MOLL 1993).

CK 13

Das Typ I-CK 13 und sein Typ-II-Partnerkeratin 4 sind charakteristisch für innere mukosale Plattenepithelien, hauptsächlich unverhornter Natur. Es tritt vor allem in ausdifferenzierten, suprabasalen Schichten auf. Es kommt nicht in der Epidermis und deren Adnexen vor. CK 13 kommt weiterhin allein in den basalen und intermediären Schichten des Urothels vor. Es ist (anders als sein Partnerkeratin 4) nicht in respiratorischem Epithel nachweisbar (MOLL 1993).

CK 17

Das Plattenepithel-typische CK wird vor allem basal in mehrreihigen Epithelien (Drüsenausführungsgänge, z.B. des Pankreas), Talgdrüsen, Urothel und Myoepithelien exprimiert. Weiterhin ist es hochspezifisch für das Merkelsche Haarscheibentastorgan. Es kommt außerdem sehr prominent in fetaler Epidermis und epidermalen Zellkulturen vor. Die CK 17-Expression kann von äußeren Reizen wie Zellstress, Trauma und Entzündung induziert werden (MOLL 1993).

Ektope (aberrante) Expression

Sowohl für das Basispaar CK 8/18, als auch für das kleinste CK 19 sind so genannte 'ektope' Expressionsmuster bekannt. Dies bedeutet, dass sie auch in nicht-epithelialen Zellen exprimiert werden, wie z.B. in glatten Muskelzellen (HUITFELDT und BRANDTZAEG 1985, JAHN et al. 1987), bestimmten Endothelzellen (JAHN et al. 1987) und in extrafollikulären, fibroblastischen Retikulumzellen des Lymphknotens (FRANKE und MOLL 1987). Trotzdem bleibt die Dominanz der zelltypischen Intermediärfilamente erhalten (MOLL 1993). Dieses Phänomen ist abzugrenzen von einer gewebetypischen Koexpression von Zytokeratinen mit anderen Intermediärfilamenten. So kommt es in Epithelien mesodermaler Herkunft zur Koexpression mit Vimentin, in den terminalen Milchgängen (Myoepithel), in Follikulostellarzellen und im Epithel des proximalen Nierentubulus zur Koexpression mit GFAP (glia fiber acid protein) und in Merkelzellen zu einer gleichzeitigen Expression mit Neurofilament (nur Neoplasien). (MOLL 1993)

2.2.6.2 Neoplasien

Die Expressionsmuster der Zytokeratine sind hochkonserviert. Trotzdem kommt es auf Grund von Funktionsverlust und Entdifferenzierung zu Verschiebungen der Expressionsprofile in neoplastisch veränderten Geweben (MOLL 1993). Es gibt Gewebe mit stabiler Expression (Darm-

epithel, Mesothel, Merkelzellen), Gewebe, in denen die Leitkeratine stabil bleiben (Plattenepithel, Urothel, Ovar und Endometrium) und Gewebe mit massiven Abweichungen. In letztgenannten kommt es dann entweder zur Reduktion des Zytokeratinexpressionsmusters (z. B. Plattenepithelkarzinome des Mundes/Rachens, kleinzelliges Bronchialkarzinom) oder zur Neoexpression von Zytokeratinen (z. B. proximaler Nierentubulus, Hepatozyten, Magen und Pankreas). Bei schlecht differenzierten Tumoren ist häufig eine 'Stammzellvarianz' zu beobachten, das heißt eine Verschiebung hin zum Expressionsmuster der basalen Stammzellen des Ursprungsgewebes (MOLL 1993).

2.2.7 Bekannte Zytokeratinexpression des Hundes

Eine übersichtliche Literaturzusammenstellung über das Vorkommen und die Expression von Zytokeratinen bei der Spezies Hund gibt Tab. 9.4.3 (s. Anh. S. 17).

2.2.7.1 Normalgewebe

Studien an einer umfassenden Zahl von Normalgeweben des Hundes, epithelialer wie mesenchymaler Natur, wurden seit 1989 veröffentlicht. VOS et al. (1989) befassten sich dabei zuerst 1989 mit einem polyklonalen Antikörper, welcher in Kaninchen gegen humanes Hautkeratin hergestellt wurde. Sie untersuchten dabei eine Vielzahl von Geweben (s. Tab. 9.4.3 Anh.

S. 17) an insgesamt drei Hunden. Als Fixationsmethode wurde sowohl 10%iges gepuffertes Formalin, als auch Carnoy's Lösung (Ethanol: Chloroform: konzentrierte Essigsäure = 6:3:1) verwendet. Positive Reaktionen konnten in verhornten und unverhornten Plattenepithelien, in Myoepithelien, Basalzellen verschiedener Organe und in Drüsenausführungsgängen gesehen werden. Keine Reaktion konnte in dieser Studie in einfachen Epithelien der inneren Organe, sowie in Drüsenepithelien festgestellt werden.

CARDONA et al. (1989) untersuchten sowohl 17 Normalgewebe (s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17), als auch 37 kanine Neoplasien mittels monoklonaler Antikeratin-Antikörper. Fixiert wurden die Proben in 100% Ethanol. Weiterhin fanden in diese Studie mesenchymale Gewebe und 12 fetale kanine Normalgewebe Eingang. Bei den verwendeten mAK handelte es sich um kommerziell erhältliche Antikörper, wobei 5 von 6 an mehr als ein Zytokeratin binden. Fetales Gewebe reagierte laut CARDONA et al. (1989) prinzipiell vergleichbar mit dem adulten Gewebe, jedoch, mit Ausnahme von Leber und Epidermis, in geringerer Intensität. Die Autoren führten dieses Phänomen darauf zurück, dass im Laufe der Ontogenese die niedermolekularen, frühfetalen Zytokeratine gegen ihre hochmolekularen Reifezytokeratine getauscht werden, und somit die Reaktivität mit den verwendeten Markern im adulten Gewebe ansteigt. Erstmals erfolgte bei CARDONA et al. (1989) auch eine Graduierung der Reaktivität.

Die amerikanische Forschungsgruppe um SUTER et al. (1990) war eine der ersten, welche sich mittels neun selbstgenerierter monoklonaler Antikörper gegen kanine ösophageale Mukosa und

einer kaninen Keratinozytenzellkulturlinie dem Thema widmete. Sie zeigten unterschiedliche Expressionsmuster während der epithelialen Differenzierung und zwischen unterschiedlichen Lokalisationen auf. So konnten SUTER et al. (1990) basale und suprabasale Schichten von den superfiziellen Schichten des kutanen Plattenepithels trennen, sowie Haut, Ösophagus und Urothel mittels verschiedener Antikörper unterscheiden.

DESNOYERS et al. (1990) untersuchten die Koexpression von Keratin (AE1/AE3), Vimentin und Desmin an 18 Normalgeweben (s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17) und 119 Neoplasien (57 Karzinome/62 Sarkome) des Hundes. Fixiert wurden die Gewebe mittels 10% Formalin für 48h. Eine positive Reaktion mit dem Antikörper AE1/AE3 konnte in den Epithelien der Haut (außer Basalzellen), gastrointestinalen Epithelien und respiratorischen Epithelien gesehen werden, während Schilddrüsenfollikelzellen und Nierentubulusepithelzellen nur schwach positiv reagierten. DESNOYERS et al. (1990) konnten keine Reaktion in Leber, Azinuszellen des Pankreas, Speicheldrüsen und mesenchymalen Gewebe feststellen. Eine Koexpression mit Vimentin und Desmin kam in keinem der epithelialen Gewebe vor. Mit Ausnahme eines pulmonalen Karzinoms und eines Hämangiosarkoms konnten DESNOYERS et al. (1990) ihre Ergebnisse auch für die untersuchten Neoplasien bestätigen.

VOS et al. (1992) untersuchten in zwei aufeinander folgenden Studien eine große Zahl (s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17) an kaninen Normalgeweben auf ihre Zytokeratinexpression. Verwendung fanden Kryostatschnitte. Die Darstellung erfolgte mittels 12 verschiedener monoklonaler Antikörper (s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17). Es wurde ein sehr komplexer Expressionskatalog erarbeitet (VOS et al. 1992 [1], VOS et al. 1992 [2]). Lediglich endokrines Pankreas (VOS et al. (1992 [1])), sowie Hoden und Nebenniere (VOS et al. (1992 [2])) zeigten keine Reaktion mit dem verwendeten Antikörperpanel. Im Vergleich mit anderen Spezies konnten VOS et al. (1992 [2]) diverse Unterschiede finden, so dass die Autoren die Meinung vertraten, dass Ergebnisse beim Menschen (u.a.) nicht sicher auf den Hund übertragbar wären, sehr wohl aber antihumane monoklonale Antikörper für den Hund Verwendung finden könnten.

VOS et al. (1992) benannten bei der Auswertung ihrer Ergebnisse eines der Kernprobleme bei der Anwendung einer indirekten Nachweismethode. Sie wiesen darauf hin, dass eine positive Reaktion keine Aussage über strukturelle und funktionelle Eigenschaften des nachgewiesenen Proteins zulässt. Es könnte lediglich auf Grund der Reaktion von Antigen und Antikörper eine enge Interspezies-Verwandtschaft der von MOLL (1993) etablierten Zytokeratine zwischen Mensch und Hund angenommen werden (VOS et al. 1992 [1,2]).

Die spanische Forschungsgruppe um ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) untersuchte 1999 das Vorkommen der Zytokeratine CK 7 (OV-TL 12/30) und CK 20 (Ks20.8) sowohl in einer großen Anzahl von Normalgeweben (s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17), als auch in 60 epithelialen Tumoren des Hundes. Daneben wurden auch Normalgewebe der Katze und deren Tumore untersucht. Die Gewebe wurden routinemäßig mittels Formalin fixiert und aufgearbeitet. Es wurden

vier in Alter, Geschlecht und Rasse differierende Hunde direkt nach der Euthanasie beprobt. ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) konnten keine Unterschiede zwischen den Reaktionen der epithelialen Gewebe der einzelnen Hunde finden. Die positive Reaktion war auf Zellen epithelialen Ursprungs und Mesothelzellen beschränkt. In Zellen mesenchymalen Ursprungs konnte keine Reaktion gesehen werden. Die Ergebnisse wären weitgehend mit denen des Menschen vergleichbar (MOLL 1993). Lediglich ein breiteres Reaktionsspektrum für CK 20 (zusätzlich Geschmacksknospen, gastrale endokrine Zellen, Gallenblasenepithel, Endometrium, renales Sammelrohr und apokrine-, sowie ekkrine Schweißdrüsen der Haut) wurde bei Hund und Katze im Vergleich zum Menschen beschrieben. Als Ursache wäre eine große Interspeziesschwankungsbreite beim Vorkommen dieses Zytokeratins (CK 20) anzunehmen. Eine immunologische Kreuzreaktion schlossen ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999), auf Grund der entfernten Verwandtschaft zu anderen Zytokeratinen, demnach aus.

Daneben existieren auch organbezogene Studien für den Hund. So wurden bisher der Urogenitaltrakt, die Haut und die Mamma, sowie die Leber und das Auge detailliert auf das Vorkommen von Zytokeratinen untersucht. Teilweise handelt es sich dabei jedoch um Studien, welche nicht primär Normalgewebe untersuchten, sondern den Fokus auf neoplastische, entzündliche oder degenerative Organveränderungen legten (DESTEXHE et al. 1993, ARESU et al. 2007, KATO et al. 2007, SCHOTANUS et al. 2009, BROWN et al. 2010, GAMA et al. 2010, IJZER et al. 2010, RICCARDI et al. 2012).

Aus dem Bereich des Urogenitaltraktes gibt es Studien zum Urothel der Harnblase (MARETTOVA und MARETTA 1999, RAMOS-VARA et al. 2003, LEROY et al. 2007) und der Niere (ARESU et al. 2007), der Prostata (LEROY et al. 2007, LAI et al. 2008), wie auch dem Ovar (THUROCZY et al. 2009, RICCARDI et al. 2012). MARETTOVA und MARETTA (1999) untersuchten an 3 Hunden das Vorkommen von CK 18 und eines nicht näher benannten Panzytokeratinmarkers im Urothel der Harnblase und des Ureters. Die Proben wurden in Formalin fixiert und routinemäßig aufgearbeitet. Beide Marker zeigten eine starke, vorwiegend auf die luminalen und schwächer reagierenden intermediären Zellen des Urothels begrenzte Reaktion.

RAMOS-VARA et al. (2003) fanden eine mittelgradige (CK 7) bzw. geringgradige (CK 20) Reaktion in den Schirmzellen und den Intermediärzellen des kaninen Urothels. Mit dem Fokus auf die interstitielle Fibrose bei chronischen Glomerulonephritiden des Hundes untersuchten ARESU et al. (2007) die Expression von Intermediärfilamentmarkern, so auch AE1/AE3 in der Niere des Hundes. Sie fanden eine starke, gleichförmige Expression von AE1/AE3 in den Tubulusepithelien unveränderter Nieren. Weiterhin konnten sie eine Abnahme der Reaktion mit AE1/AE3 bei Fortschreiten der epithelial-mesenchymalen Veränderungen im Rahmen der chronischen Entzündungs- und Fibrosierungsprozesse feststellen. LEROY et al. (2007) untersuchten mittels direkter Nachweisverfahren (zweidimensionale differentielle Gelelektrophorese, Massenspektrometrie) das Proteinexpressionsprofil von normaler und neoplastisch veränderter Prostata. Sie

konnten neben anderen Proteinen CK 7 und CK 8 nachweisen, wobei neoplastisch verändertes Gewebe die 2,5-fache Menge an CK 7 Protein aufwies. Eine Folgearbeit von LAI et al. (2008) ergab zwei unterschiedliche Reaktionsmuster (High molecular weight cytokeratin (HMWCK); CK5; CK 7; CK 14; CK 18) für intakte und kastrierte Rüden. So zeigten intakte Tiere in den luminalen, sekretorisch aktiven Zellen lediglich eine Reaktion mit CK 18 und eine positive Reaktion mit CK 5 und HMWCK in den dukталen Zellen. CK 7 und 14 konnte nicht nachgewiesen werden. Kastrierte Tiere hingegen zeigten durchweg einen dukталen Expressionstyp (HMWCK +; CK 5 +; CK 7 +; CK 18 +)

THUROCY et al. (2009) fanden an 39 routinemäßig fixierten und aufgearbeiteten kaninen Ovarien eine zyklusunabhängige starke Expression des Zytokeratinmarker AE1/AE3. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von RICCARDI et al. (2012), welcher eine unterschiedlich starke konstante Reaktion des Markers AE1/AE3 in allen Gewebekomponenten des Ovars, außer im Stroma und den Oozyten, feststellen konnte. Weiterhin fand diese Forschungsgruppe auch eine stark positive Reaktion mit dem Marker CK 7 (OV-TL 12/30) im Oberflächenepithel des Ovars (s. Tab. 9.4.2 Anh. S. 8).

Das Zytokeratinvorkommen in kaniner Haut wurde bisher sehr ausführlich untersucht. Methodisch wurden sowohl direkte (SDS-Page Gelelektrophorese und Westernblot (WALTER 2001) und PCR (THEEREWATANASIRIKUL et al. 2012)) als auch indirekte Nachweisverfahren (Immunhistochemie) (KOZAKI et al. 2001, WALTER 2001, KATO et al. 2007, THEEREWATANASIRIKUL et al. 2012) eingesetzt. WALTER (2001) untersuchte in einer groß angelegten Studie an 25 Hunden von vier verschiedenen Rassen (deutscher Schäferhund, Boxer, Cocker Spaniel, Yorkshire Terrier), sowie Mischlingen, die Verteilung der Zytokeratine in normaler Hundehaut. Es konnten keine Rasseunterschiede in der Zytokeratinexpression festgestellt werden, jedoch trat bei den CK 1 und CK 10/11 eine hohe individuelle Schwankungsbreite auf. Unter den 13 verwendeten Antikörpern reagierten fünf positiv (AE1 (CK 10, CK 14, CK 16); AE3 (CK 1, CK 5), KL1 (CK 10/11); LL002 (CK 14); LP34 (CK 6, CK 18)) mit normaler Hundehaut. WALTER (2001) konnte weiterhin zeigen, dass CK 14 auf die basalen Zellschichten der Epidermis begrenzt sei, wohingegen CK 10/11 auf die suprabasalen Zellschichten limitiert blieb. Im Unterschied zum Menschen komme das dort als „Stresszytokeratin“ in der Epidermis nachgewiesene CK 6 beim Hund in allen epidermalen Lokalisationen vor. Der Autor erklärte dies damit, dass Hundehaut bei deutlich geringerer Dicke vergleichbaren mechanischen Kräften ausgesetzt sei und somit auf die einzelne Zelle größere Kräfte wirkten (VOGEL et al. 1979, BARTELL et al. 1989). CK 6 /16 kommen beim Menschen in Hautschichten mit erhöhter mechanischer Belastung vor. Deshalb wurde ihnen eine stabilisierende Funktion zugeschrieben (JIANG et al. 1993). WALTER (2001) schlussfolgerte, dass die Zytokeratinexpression in normaler Hundehaut deutlich komplexer sei, als in menschlicher Haut. KOZAKI et al. (2001) untersuchte an sieben Hunden in fünf unterschiedlichen Lokalisationen mittels 27 kommerziell erhältlicher An-

tikörper das Vorkommen von Zytokeratinen in kaniner Epidermis und deren Adnexen (s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17). Die Proben wurden formalinfixiert und routinemäßig aufgearbeitet. Dabei wurde eine positive Reaktion mit den Markern in den suprabasalen Zellen der kaninen Epidermis für 34betaB4, AE3, KL 1, LP 34, MNF 116, DE-K10, AE1, DE-K13 und in den basalen Schichten für AE3, 34betaE12, RCK 102, LP34, MNF116, AE1 und IT-Ks20.8 festgestellt. Die Marker 34betaE12, RCK102, MNF116 und AE1 reagierten positiv mit Talgdrüsen, während in den Schweißdrüsen die Marker AE3, RCK102, LP34, MNF116, 35betaH11, 4.1.18, CAM 5.2, NCL5D3, AE1, Ks18.4, 170.2.14 eine Reaktion zeigten. Die positiven Reaktionen in der Haarwurzel unterschied sich zwischen äußerer Wurzelschicht (AE3, KL1, 34betaE12, RCK 102, LP34, MNF116, AE 1, 170.2.14) und innerer Wurzelschicht (34betaB4, AE3, No.4, CAM5.2, DE-K10, DE-K13). Keine Reaktion konnten KOZAKI et al. (2001) für die Marker 6B10, Ks7.18, OV-TL12/30, Ks13.1, Mu146-uc, E3, RCK108, Ks19.1, und Involucrin sehen. KATO et al. (2007) untersuchten die Adnexe der Hundehaut und deren Neoplasien auf die Expression von Zytokeratin 8 und 18 mittels monoklonaler Antikörper gegen humanes CK 8 und humanes CK 18. In der Studie wurden die unveränderte Haut zweier Hunde und 127 kanine kutane adnexale Neoplasien untersucht. Das Gewebe wurde in 10%igem Formalin fixiert und routinemäßig aufgearbeitet. In normaler Hundehaut konnte in der äußeren Wurzelscheide des Haarfollikels eine Expression von CK 8 festgestellt werden, sowie eine Koexpression von CK 8 und CK 18 in den Drüsenzellen der apokrinen Schweißdrüsen. Die Forschergruppe um THEEREWATANASIRIKUL et al. (2012) untersuchte den Zusammenhang von Genexpression und indirektem immunhistologischem Nachweis von Zytokeratin 10 und 5 in der Hundehaut. Weiterhin wurde eine absolute Dickenmessung der Epidermis von 5 verschiedenen Hunderassen (Golden Retriever, Labrador Retriever, Pudelpudel, Mops und Shi Tzu) in 16 unterschiedlichen Lokalisationen vorgenommen. Insgesamt wurden 27 hautgesunde Hunde beprobt. Die Proben wurden für die Immunhistologie formalinfixiert und routinemäßig aufgearbeitet. Es konnte sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen der individuell dicksten (Zehe) und dünnsten (Achsel) Hautstelle gefunden werden, als auch zwischen den Rassen (Labrador Retriever dickste Haut, Pudelpudel dünnste Haut). Weiterhin kamen THEEREWATANASIRIKUL et al. (2012) zu dem Schluss, dass die Expression von CK 10 ab- und CK 5 im Epithel zunimmt, sobald die mechanische Belastung steigt (dünnere Haut und gleiche Belastung (Bauch), wie auch dicke Haut und hohe Belastung (Gliedmaßen)).

Die Untersuchungen zur Zytokeratinexpression in der Mamma bezogen sich ausschließlich auf Neoplasien und die prognostische Aussagekraft der Zytokeratinexpression. Im Zuge dieser Untersuchungen konnte in der gesunden Mamma von GAMA et al. (2010) eine Expression von CK 19 ausschließlich in luminalen Epithelzellen nachgewiesen werden. DESTEXHE et al. (1993) konnte zusätzlich noch eine Reaktion in luminalen Epithelzellen mit dem Marker CK 7

und CK 8 (CAM 5.2), sowie eine dezente Expression von CK 19 in den darunter liegenden Myoepithelzellen zeigen.

Im Fokus der Untersuchungen an der Leber standen vor allem die Progenitorzellen (SCHOTANUS et al. 2009, BROWN et al. 2010, IJZER et al. 2010). Verwendet wurden bei Lebergewebe überwiegend Gefrierschnitte (SCHOTANUS et al. 2009, IJZER et al. 2010). Es konnte eine positive Reaktion für CK 7 (OV-TL 12/30) in den Progenitorzellen, den Gallengängen und den sogenannten „Intermediären Zellen“ gezeigt werden. Zusätzlich zeigten SCHOTANUS et al. (2009) eine positive Reaktion mit CK 19 in den Gallengängen.

Mit der immunhistologischen Charakterisierung des normalen Hundeauges befassten sich LABELLE et al. (2012). Neben dem Vorkommen der Zytokeratine (AE1/AE3, CK 7, CK 8/18 und CK 20) in den einzelnen Kompartimenten wurden auch eine Vielzahl weiterer Intermediärfilamente und Proteine untersucht. Bei dem Probenmaterial handelte es sich um 4 erwachsene männliche Hunde. Die Proben wurden in 10% Formalin fixiert und routinemäßig aufgearbeitet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Zytokeratinvorkommen (AE1/AE3 und CK 8/18) im Auge auf die Epithelien von Konjunktiva, Cornea und Pigmentepithel der Retina beschränkt sei. Keine Reaktion konnte hingegen mit den Antikörpern gegen CK 7 und CK 20 gesehen werden (LABELLE et al. 2012).

2.2.7.2 Neoplasien

Studien zur Zytokeratinexpression in neoplastischen kaninen Geweben liegen sowohl als Mehrfallstudie, als auch als Fallbericht, sowie an Hand von in vitro Untersuchungen vor. Auf S. 17 im Anh. ist in Tab. 9.4.3 eine Zusammenfassung über die vorhandene Literatur zum Hund gegeben.

2.3 Ursachen für Reaktionsintensitätsschwankungen in der Immunhistochemie

2.3.1 Auswirkung der Formalinfixierung

Formaldehyd in 4%iger Lösung, gepuffert, wird zur Fixierung von frischem Gewebe verwendet. Diese Behandlung führt zu einer Quervernetzung von Protein und stoppt so die gewebeschädigenden Prozesse der Autolyse und Fäulnis (ELTOUM et al. 2001, RAMOS-VARA et al. 2005). Durch die Fixierung mit Formalin kann das Gewebe transportiert und zu einem späteren Zeitpunkt weiterführenden Untersuchungen zugeführt werden, da die Zell- und Gewebestrukturen sehr gut erhalten bleiben. Der genannte Prozess der Quervernetzung ist insbesondere für die in der Immunhistochemie nachzuweisenden Oberflächenepitopstrukturen (Epitopmaskierung) von besonderer Bedeutung (ARNOLD et al. 1996, WERNER et al. 2000, RAMOS-VARA et al. 2005). Dieser Fixationsprozess (Bildung von Hydroxymethylgruppen) ist zeitabhängig (FOX et al. 1985).

In einer immunhistochemischen Studie mit 61 verschiedenen handelsüblichen Antikörpern belegten WEBSTER et al. (2009), dass 58 der 61 Antikörper bei einer Fixierdauer von bis zu 7 Wochen keine nennenswerten Reaktionsintensitätsverluste zeigten. Jedoch war auffällig, dass der Antikörper gegen CK 7 (OV-TL 12/30) bereits nach 3 Tagen Formalinfixierung keine Reaktion im Gewebe mehr zeigte. Eine deutlich schwächere Reaktion nach 3 Tagen Fixierdauer war bei den Antikörpern 35betaE12 (HMWCK) und Laminin (polyklonal) zu sehen. Ähnliche Ergebnisse konnte auch RAMOS-VARA et al. (2003) für den Marker gegen CK 7 (OV-TL 12/30) und CK 20 (Novocastra) finden. Auch VOS et al. (1989) beschreibt eine deutlich reduzierte Reaktion nach Formalinfixierung im Vergleich zu einer alternativen Fixiermethode (Carnoy's Lösung).

Eine unzureichende Fixierung führt jedoch bei routinemäßig durchgeführtem Antigenretrieval zu einer Proteinschädigung und damit zu verminderten oder fehlenden immunhistochemischen Reaktionen (GOLDSTEIN et al. 2003). Die minimal-optimierte Fixierdauer wurde in dieser Quelle mit 6-8h angegeben, unabhängig von der Probengröße. Hierbei betrug die Gewebedurchdringung von Formalin 1mm/h, bzw. 25h/cm³ (ELTOUM et al. 2001).

2.3.2 Andere bekannte Ursachen

Eine ganze Reihe weiterer Faktoren ist bekannt dafür, einen Einfluss auf die Reaktivität der Immunhistochemie zu haben. So werden in der Literatur als mögliche Ursachen unter anderen zu geringe Fixation, verspätete Fixation, Autolyse, Gewebeaufarbeitung, Schnittaufarbeitung, Antigendemaskierung, Antikörperdetektion und Farbverstärkersysteme genannt (WERNER et al. 2000; MILLER et al. 2005, YAZIJI und BARRY 2006, GOLDSTEIN et al. 2007, RAMOS-

VARA et al. 2008). Im Folgenden werden die beiden wichtigsten Methoden zur Vorbehandlung kurz erörtert.

Methode der Antigendemaskierung (Proteasevorverdauung)

Die Verwendung verschiedener proteolytischer Enzyme (Proteasen) in der Vorbehandlung formalinfixierter Gewebe kann den Effekt der Antigendemaskierung bei formalinfixierten Geweben umkehren. Die Proteasevorverdauung ist somit effektiv in der Lage, das Färbeergebnis in der Immunhistochemie zu verbessern. Prinzipiell gilt, dass je länger die Formalinfixierdauer ist, desto länger muss die Proteasevorverdauungszeit gewählt werden, wobei eine übermäßig lange Vorbehandlung mit Protease einen gegenteiligen Effekt bewirkt. Die Zeit der notwendigen Proteasevorverdauung ist sowohl vom Gewebe, vom Antigen, der Fixierdauer, dem Fixans, sowie von der verwendeten Protease abhängig, und sollte laborspezifisch im Vorversuch bestimmt und optimiert werden (BATTIFORA und KOPINSKI 1986).

Tiefgefrorene Frischgewebeschnitte und in Ethanol fixiertes Gewebe dürfen keiner Proteasevorbehandlung unterzogen werden, da sich die Verdauung bei nicht vorhandener Proteinvernetzung negativ auf die Reaktivität auswirkt. Ein vollständiges Fehlen der Reaktion kann die Folge sein (FOX et al. 1985, BATTIFORA und KOPINSKI 1986, YAZIJI und BARRY 2006).

Hitzeinduziertes Epitopretrieval (Temperaturabhängigkeit)

Das hitzeinduzierte Epitopretrieval (HIER) verbessert die Reaktivität in der Immunhistochemie, unabhängig von der verwendeten Fixiermethode (SHI et al. 1991). Dabei besteht ein inverser Effekt bei den beiden Hauptkomponenten Erhitzungszeit und Temperatur. Dies bedeutet, dass mit steigender Temperatur, eine umso kürzere Erhitzungszeit gewählt werden muss und umgekehrt (CHAIWUN et al. 2000; EVERS und UYLINGS 2000; LEONG und ZAER 2000; SHI et al. 2000[2]). Bei einem durch Hitze katalysierten Prozess kommt es zur Hydrolysierung der formalinbedingten Proteinquerverbindungen und somit zur Wiederherstellung der natürlichen Epitopstruktur (PEARSE 1968, SHI et al. 1997, 2000[1]). Bei Anwendung dieser Methode ist keine Vorverdauung durch Proteasen notwendig. Durch HIER kann die Inkubationszeit verkürzt und/oder die Verdünnung des Primärantikörpers erhöht werden. Des Weiteren können bei dieser Vorbehandlung sonst nicht paraffingängige Antikörper Verwendung in der Immunhistochemie finden. Es wurden sehr gute Ergebnisse auch bei langzeit-formalinfixiertem Gewebe erzielt (SHI et al. 1991). Ein negativer Effekt des HIER ist die mögliche Verstärkung der unspezifischen Hintergrundreaktionen (SHI et al. 1991). Zu beachten ist weiterhin, dass nicht alle Antigene hitzestabil sind. Eine niedrigere Temperatur kann hier von Vorteil sein. Auch eine Kombination von HIER und Proteaseverdauung kann zu verbesserten Ergebnissen bei hitzelabilen Epitopen führen (CATTORETTI und FEI 2000; ROTH et al. 2000).

2.4 Zusammenfassung und Fazit aus der Literatur

Die von MOLL (1993) in seiner Habilitationsschrift dargestellten Eigenschaften und Funktionen der Zytokeratine zeigen deren Bedeutung für die histopathologische Diagnostik in der Humanmedizin. Die Ergebnisse der Literaturswertung legen eine vergleichbare Bedeutung der Zytokeratine in der veterinär-pathologischen Diagnostik auch für die Spezies Hund nahe. Epitheliale Neoplasien stellen über 70% aller Neoplasien des Hundes im Einsendungs- und Sektionsgut des Institutes für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig dar. Dieser Prozentsatz entspricht den epidemiologischen Angaben aus der Literatur (VASCELLARI et al. 2009). Dies unterstreicht den dringenden Bedarf an einer etablierten Differenzierungsmethode für die Charakterisierung bisher nicht oder unzureichend histogenetisch ansprechbarer Gewebestrukturen (z.B. Metastasen).

Jedoch hat bisher keine der veröffentlichten Arbeiten alle diagnostisch relevanten Marker an formalinfixiertem kaninen Gewebe von frischtoten Tieren, in einer statistisch ausreichenden Stichprobenzahl untersucht. Aufgabe der vorliegenden Grundlagenarbeit war es daher, ein praxisnahes, immunhistologisches Reaktionsprofil aller diagnostisch relevanter Zytokeratine beim Hund zu erstellen. Es sollte sowohl eine Katalogisierung aller Gewebe, als auch eine Zusammenfassung und Verallgemeinerung der Ergebnisse in Form von Gewebegruppen (Tabellen) und einer Differenzierungshilfe (Stammbaum) vorgenommen werden. Die verwendeten Marker (Antihumanzytokeratin) wurden mittels eines eigens dafür etablierten Evaluierungssystems, basierend auf der Färbeintensität, hinsichtlich ihrer Praxistauglichkeit für den Hund geprüft.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Tiergut, Material und Probenherkunft

3.1.1 Tierart und Tiergut

Die vorliegende Studie untersucht die Zytokeratinexpression beim Hund (*Canis lupus familiaris*).

In dieser Studie wurden Gewebe von Hunden aus dem Sektions- und Einsendungsgut des Institutes für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig aus dem Zeitraum von Juli 2010 bis Juni 2012 verwendet. Dabei kamen insgesamt Proben von 48 verschiedenen Hunden (folgend als Individuen bezeichnet) zur Untersuchung. Diese Zahl setzt sich aus 30 Hunden aus dem Sektionsgut und Organmaterial von 18 Hunden aus dem Einsendungsgut zusammen. Die Hunde aus dem Sektionsgut waren frishtote Hunde, im Alter zwischen 2 Monaten und 15 Jahren, beiderlei Geschlechts. In der Tabelle 9.4.4 (s. Anh. S. 24) sind Todesursache, Todeszeitpunkt, Rasse und Geschlecht der Tiere zusammengefasst. Bei den Proben aus dem Einsendungsgut handelt es sich um intraoperativ entnommenes Gewebematerial von Hunden. Die dafür notwendigen Eingriffe am lebenden Tier wurden nicht im Rahmen dieser Studie durchgeführt. Es handelte sich um Routineeingriffe auf Grund unterschiedlicher Indikation in den Einsenderpraxen.

3.1.2 Auswahl der Zielorgane

Die Zusammenstellung der zur Untersuchung vorgesehenen Gewebe (Zielorgan) erfolgte anhand aller nach WHO beim Hund gelisteten epithelialen Neoplasien (SLAYTER et al. 1994; GOLDSCHMIDT et al. 1998; HENDRICK et al. 1998; KENNEDY et al. 1998; DUNGWORTH et al. 1999; KOESTNER et al. 1999; MISDORP et al. 1999; VALLI et al. 2002; WILCOCK et al. 2002; HEAD et al. 2003; MEUTEN et al. 2004). Anschließend wurde daraus eine Liste von Normalgeweben erstellt. Ergänzt wurde diese Auswahl durch jene nicht-epithelialen Normalgewebe (s. Tab. 9.4.5 Anh. S. 27), deren Tumoren neben einer Expression mesenchymaler Marker zusätzlich nach Literaturangaben eine Zytokeratinexpression zeigen. Daraus ergibt sich die Summe der 42 untersuchten Normalgewebe (Zielorgane) (s. Tab. 9.4.6, Anh. S. 28).

3.1.3 Probenentnahme und Fixierung

Die frishtoten Hunde des Sektionsgutes wurden makroskopisch pathologisch-anatomisch untersucht. An definierten Stellen der Zielorgane erfolgte daraufhin die Probenentnahme. So gewonnene Gewebeproben waren makroskopisch ohne besonderen Befund. Es wurden insgesamt 42 Zielorgane beprobt (s. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28). Die entnommenen Proben waren 3 x 4 x 3 cm groß.

Die Fixierung der Gewebe erfolgte sofort nach Entnahme in 4%igem, gepuffertem Formaldehyd (s. Kap. 9.1.1 Anh. S. 1). Die Dauer betrug 1 Tag, 3 Tage oder 4 Tage (s. Tab. 9.4.4 Anh. S. 24). Die Fixierdauer der Gewebe aus dem Einsendungsgut ist im Detail unbekannt.

3.2 Probenaufbereitung, histologische Präparation und Gewebeauswahl

3.2.1 Probenaufarbeitung und histologische Präparation

Die formalinfixierten Proben wurden einer Standardaufarbeitung im Hypercenter XP (Fa. Thermo Electron GmbH, Dreieich) zugeführt. Danach erfolgte die Einbettung in Paraplast (Fa. Sakura Finetek Europe B.V., Heppenheim). Die Anfertigung der 3-4 µm dicken Schnitte erfolgte mittels eines Schlittenmikrotoms (Fa. Reichert-Jung, Wien, Österreich). Im Anschluss wurden die Schnitte vor den weiteren Aufarbeitungsschritten jeweils in einer aufsteigenden Alkoholreihe entparaffiniert und rehydriert (s. Kap. 9.2.1 Anh. S. 1), sowie mittels Hämalaun-Eosin-Färbung (H.-E.-Färbung; ROMEIS (1989) in MULISCH und WELSCH (2010)) gefärbt.

3.2.2 Gewebeauswahl

In dieser Studie wurden insgesamt 3360 Proben histologisch untersucht. Diese Zahl setzt sich aus den 8 verwendeten Markern in 42 Zielorganen bei einer Probengröße von $n = 10$ zusammen ($42 * 10 * 8$).

Die in der Immunhistologie verwendeten Paraffingewebeblöcke wurden zuvor lichtmikroskopisch histologisch am H.-E. gefärbten Präparat untersucht. In dieser Studie wurden nur unauffällige Normalgewebe verwendet. Gewebe mit Anzeichen von Autolyse kamen nicht zur Beurteilung. Weiterhin wurden Gewebe mit Epithelalterationen oder neoplastischen Veränderungen, soweit sie das Epithel beeinflussten oder betrafen, von der Studie ausgeschlossen. Zur weiteren Untersuchung wurden nun pro Zielorgan (42) jeweils die 10 am besten erhaltenen Proben ($n=10$) der 48 zur Verfügung stehenden Individuen (Hunde) ausgewählt. Dabei hatte jede Probe, sofern sie den Anforderungen entsprach, die gleiche statistische Wahrscheinlichkeit ausgewählt zu werden. Da in einem Paraplastblöckchen mehrere Gewebe eingebettet wurden, kam teilweise auch eine Stichprobengröße pro Zielorgan von $n > 10$ zur Untersuchung (s. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

3.3 Lichtmikroskopische Untersuchungen

Sowohl die lichtmikroskopische Beurteilung der H.E. gefärbten Präparate, als auch die mittels Immunhistologie aufgearbeiteten Schnitte, wurde an einem Standardmikroskop der Fa. Olympus unter Verwendung von 4er-, 10er- und 40er-Objektiven durchgeführt. Dabei wurde die 100fache Vergrößerung zur Bestimmung des IRS verwendet, während mittels der 400fachen Vergrößerung die deskriptive Beschreibung der Verteilungsmuster erfolgte.

3.4 Immunhistologische Untersuchungen

3.4.1 Verwendete Antikörper

Die Auswahl der verwendeten Zytokeratinmarker orientiert sich an der Auflistung der von MOLL (1993) für die Tumordiagnostik beim Menschen als relevant beurteilten Antikörper. Dies sind die Marker für die Zytokeratine CK 5, CK 7, CK 8, CK 18, CK 19 und CK 20. Am Institut für Veterinär-Pathologie etabliert waren bereits die Marker gegen CK 7 (OV-TL12/30), CK 8 (NCL-CK8-TS1), CK 14 (NCL-LL002), CK 19 (NCL-CK19), sowie CK 20 (Clone Ks 20.8). Der Clone für CK 14 (NCL-LL002) bildet den heterodimeren Partner des von MOLL (1993) verwendeten CK 5 und wurde somit stellvertretend in dieser Studie eingesetzt (s. Kap. 2.2.6.1 S. 9). Nicht verwendet wurde der Marker für CK 18, welches immer paarweise mit CK 8 vorkommt. Um eine detailliertere Aussagekraft der Arbeit zu erreichen, wurden noch die Marker gegen CK 13 (AE8) und CK 17 (E3) etabliert. Sie zeigen in der Humanmedizin ein schmales gewebespezifisches Reaktionsmuster (s. Kap. 2.2.6.1 S. 9). Um ein möglichst breites Spektrum der generellen Reaktivität für Zytokeratine in kaninen Normalgeweben abzudecken, fand des Weiteren der Multizytokeratinmarker AE1/AE3 Verwendung. Dieser bindet an Epitope der CK 1-8, 10, 14-16 und 19 und deckt somit 13 der 20 wichtigsten Zytokeratine ab. Nicht enthalten sind die haarspezifischen Zytokeratine, sowie die transienten Zytokeratine (MOLL 1993). Bei allen verwendeten Markern handelt es sich um monoklonale, humanspezifische Antikörper. Eine Übersicht über die verwendeten Marker liefert Tab. 3.1.

Tabelle 3.1: Verwendete Marker für die Immunhistologie

Zytokeratin	Marker/ Clone	Spezifität	Verdün- nung	Histo- fine©*	Vorbe- handlung	Firma
CK 10, 14, 15, 16, 19/ CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	AE1/AE3	Maus- Antihuman	1 : 50	-	Z	Dako , Agilent Technologies, Santa Clara, CA 95051, U.S.A
CK 7	OV-TL 12/30	Maus- Antihuman	1 : 100	-	P	DIANOVA GmbH, 20354 Hamburg, GERMANY
CK 8	NCL-CK8- TS1	Maus- Antihuman	1 : 50	-	Z	Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle Upon Tyne, U.K.
CK 13	AE 8	Maus-Anti- kaninchen	1 : 50	-	Z	Santa Cruz Bio- technology, Inc. , Dallas, Texas 75220, U.S.A.

Fortsetzung Tab. 3.1: Verwendete Marker für die Immunhistologie

CK 14	NCL-LL002	Maus-Antihuman	1 : 20	+	Z	Leica Biosystems
CK 17	E 3	Maus-Antihuman	1 : 20	+	P/H	Santa Cruz
CK 19	NCL-CK19	Maus-Antihuman	1 : 100	-	P	Leica Biosystems
CK 20	Clone Ks 20.8	Maus-Antihuman	1 : 10	-	Z	DIANOVA

Legende Tab. 3.1:

P: Proteasevorbehandlung; Z: Zitratvorbehandlung; H: Hitzevorbehandlung; * Färbesystem mit Komplexverstärker (Firma: medac diagnostika, medac GmbH, Theaterstraße 6, D-22880 Wedel)

3.4.2 Vorversuche

Während der Vorversuche wurden die bereits am Institut für Veterinär-Pathologie etablierten monoklonalen humanspezifischen Antikörper Multizytokeratin CK 10, 14, 15, 16 und 19 (AE1)/CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 (AE3), CK 7 (OV-TL 12/30), CK 8 (NCL-CK8-TS1), CK 14 (NCL-LL002), CK 19 (NCL-CK19) und CK 20 (Ks 20.8) mittels Verdünnungsreihe an der Gewebeauswahl eines Hundes auf ihre optimale Reaktivität hin überprüft. Des Weiteren wurden für die Untersuchung von CK 13 (AE8) und CK 17 (E3), wie bereits bei WALTER (2001) beschrieben, die monoklonalen humanspezifischen Antikörper AE8 (CK 13) und E3 (CK 17) ausgewählt. Deren Reaktivität wurde anschließend jeweils an einer aufsteigenden Verdünnungsreihe, beginnend bei 1:20 bis hin zu 1:100, getestet. Als Vorbehandlung zur Wiederherstellung der Epitope wurden sowohl Versuchsreihen mittels Proteasevorverdauung mit und ohne thermischen Aufschluss, als auch eine Zitratvorbehandlung (s. Anh. S. 2) durchgeführt. Die hierfür verwendeten Positivkontrollen für die Marker gegen CK 13 (AE8) waren Ösophagus und Augenlid, während für den Marker gegen CK 17 (E3) eine Gewebeprobe aus dem Anus/Rektum inklusive Haut zum Einsatz kam. Als Negativkontrollen dienten Gewebeproben aus der Milz. Alle Kontrollgewebe stammten vom Hund.

3.4.3 Hauptversuch

Im Hauptversuch wurden alle 420 kaninen Gewebeproben mittels immunhistologischer Reaktion auf das Vorhandensein der Zytokeratine CK 7, CK 8, CK 13, CK 14, CK 17, CK 19 und CK 20 untersucht. Bei allen Proben gelangte auch der Multizytokeratinmarkers AE1/AE3 zum Einsatz. Eine detaillierte Darstellung der durchgeführten immunhistologischen Verfahrensschritte findet sich in Kap. 9.2 (s. Anh. S. 1). Eine Auflistung der verwendeten Primär- sowie Sekundärantikörper inklusive deren Bezugsquellen findet sich in Tab. 3.1 S. 20.

3.4.4 Immunhistologische Kontrollen, Färbesystem und Verstärkersystem

Die verwendeten Positivkontrollen finden sich in Tab. 9.3.1 (s. Anh. S. 6).

Als Negativkontrolle wurden die Schnitte jeweils mit dem Kontrollserum, bestehend aus einem Primärantikörper gegen das Oberflächenantigen von Hühner-Bursa-Lymphozyten (T1; HIRSCHBERGER (1987)), dem Sekundärantikörper und dem Verstärkersystem Histofine inkubiert.

Als Färbesystem wurde das PAP System (s. Kap. 9.2.3 Anh. S. 2) verwendet. Bei den beiden Primärantikörpern gegen CK 14 (NCL-LL002) und CK 17 (E3) wurde zusätzlich das Verstärkersystem Histofine (DAB, Fluka, Feinchemikalien GmbH, Neu Ulm) verwendet (s. Kap. 9.2.5 Anh. S. 3).

3.5 Auswertung der immunhistologischen Untersuchungen

Die Auswertung erfolgte sowohl qualitativ deskriptiv, als auch semiquantitativ. Zur Auswertung kam jeweils das gesamte zur Verfügung stehende Gewebe auf einem Objektträger. In der Auswertung als positiv beurteilt wurden jeweils in der Schnittebene liegende, feingranulär bis flächige, intrazelluläre, hell- bis dunkelbraune Reaktionsprodukte. Diese durften in der Negativkontrolle nicht nachweisbar sein. Bei der Deskription wurde, abhängig von dem jeweils untersuchten Gewebe, unterschieden zwischen diffus intrazytoplasmatischem, membranösem, basalem oder apikalem Reaktionsmuster. Mischformen kamen bei allen Markern vor und wurden als solche benannt. Die semiquantitative Beurteilung erfolgte anhand des von ÖZGEN (1997) etablierten „Immunreaktiven Scores“ (IRS). Dabei handelt es sich um einen numerischen Wert, der natürliche Zahlen zwischen 0 und 10 annehmen kann. Der Wert 0 steht für keine nachweisbare immunhistologische Reaktion bis hin zu dem Wert 10 für die stärkste annehmbare Reaktion. Er berechnet sich mit folgender Formel:

$$\text{IRS} = \frac{1}{100} \sum_{n=2}^4 \{ \text{PP}_n \times \max [\varphi \times (\text{SI}_n - 1), 1] \}$$

Mit Laufindex = n

Prozentsatz positiver Zellen = PP

Skalierungsfaktor $\varphi = 5$

Farbreaktionsintensität = SI

Tabelle 3.2: Zuordnung von Färbeintensität und SI-Wert

Laufindex n	Farbreaktionsintensität	SI-Wert
1	Keine	0
2	Schwach	1
3	Mäßig	2
4	Stark	3

In den IRS fließt somit nicht nur das absolute Maß an Gewebereaktion ein, sondern auch deren prozentuale Verteilung über den gesamten Schnitt. Diese Prozentangabe ist ein Schätzwert für den in der 100fachen Vergrößerung jeweils sichtbaren Abschnitt des Gewebes und wird für das gesamte Gewebestück ermittelt. Ausgenommen werden diejenigen Gewebeanteile, welche auf Grund mangelnder Gewebediffusion des Markers überhaupt keine Reaktion aufweisen. Als ein weiteres Phänomen tritt das „Grundrauschen“, hauptsächlich in Gewebeschnitten, die mittels des Färbesystems Histofine gefärbt sind, auf (s. Kap. 9.2.5 Anh. S. 3 und Tab. 3.1 S. 20). Dabei handelt es sich um eine braune, diffuse Hintergrundfärbung extrazellulärer, plasmatischer Bestandteile. Das „Grundrauschen“ wird in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das ebenfalls braune, eisenhaltige Pigment Hämosiderin, welches in Makrophagen und Epithelzellen sowohl in der Positiv- als auch in der Negativkontrolle als braunes, granuläres Material nachweisbar ist, findet auch keine Berücksichtigung bei der Auswertung der Gewebereaktion.

3.6 Statistische Auswertungen

Die Heterogenität der gesammelten Daten lässt keine rechnerisch vergleichende Statistik zu. Die statistische Auswertung erfolgt mittels graphischer Darstellung und beschreibender Wiedergabe und Interpretation der erhaltenen Datensätze. Alle erhobenen numerischen Zahlenwerte werden jeweils auf die zweite Stelle nach dem Komma gerundet.

Auf Grund der Geschlechterverteilung konnte in den Geweben der Zervix und der Vagina die angestrebte Probenzahl von $n=10$ nicht erreicht werden. Die Ergebnisse in diesen Geweben sind deshalb statistisch nicht repräsentativ.

Von den erhobenen numerischen Werten des IRS wurden jeweils das arithmetische Mittel (M), der Median (m), die Standardabweichung (σ), sowie Maximum und Minimum bestimmt. Werden im Text mehrere Gewebe beschrieben (z. B.: a , b und c), erfolgt die Angabe der jeweiligen IRS-Werte aufeinanderfolgend, wie genannt ($M=a/b/c$; $m=a/b/c$; $\sigma=a/b/c$). Soweit nicht anders angegeben, bezieht sich die Reaktivität, angegeben als arithmetisches Mittel und Median, immer auf 100% der Proben. Sollten signifikante Teilmengen des Probengutes nicht reaktiv gewesen sein, wird dies immer extra angegeben. Zur annähernden Überprüfung auf Normalverteilung wurde rechnerisch ermittelt, ob der Betrag der Differenz von $m-M > 10\%$ ist. Nachfolgend wurden die Datensätze auf das Vorhandensein von Ausreißern geprüft. Zur graphischen Darstellung des gewebespezifischen IRS wird immer das arithmetische Mittel verwendet, sofern nicht anders angegeben (Ausreißer). Als Maß für die Streuung der Werte wird die einfache Standardabweichung (σ) verwendet. Dabei wird in den Geweben zwischen geringer, mittlerer und großer Streuung unterschieden. Eine geringe Streuung wird angenommen bei $0 \leq \sigma \leq 1,5$. Bei σ zwischen 1,51 und 3,5 wird von einer mittleren Streuung ausgegangen. Liegt die einfache Standardabweichung über 3,5, so handelt es sich um eine große Streuung. Generell kann σ numeri-

sche Werte zwischen 0 und 5 annehmen. Diese numerischen Werte entsprechen jeweils den numerischen Graden des IRS (0-10).

Um eine statistische Auswertung bezüglich der immunhistologischen Reaktion unabhängig von der Gewebereaktion bestimmen zu können, wurde das Maß der „relativen Färbeintensität“ eingeführt. Dabei handelt es sich um einen prozentualen, relativen Wert, angegeben in x% bezogen auf den höchsten IRS-Wert des jeweiligen Gewebes. Der Wert der „Färbeintensität“ setzt somit die erhaltenen Reaktionen (IRS-Werte) der einzelnen Individuen (Hunde) in Gewebe x in Relation zueinander. Damit soll sichergestellt werden, dass man die stattgefundene Reaktion zwischen den eventuell unterschiedlich stark zytokeratinhaltigen Zellen vergleichen kann.

Dazu wurde folgende Formel verwendet:

$$F_x = (x/y_{\max}) * 100$$

F_x : relative Färbeintensität

x : IRS

y_{\max} : IRS Maximum des jeweiligen Markers und Gewebes

Im Folgenden wurden bei den verwendeten Individuen, getrennt nach Markern, jeweils das arithmetische Mittel, der Median, die Standardabweichung, sowie Maximum und Minimum aller Färbeintensitäten bestimmt (s. Abb. 9.6.1.1–8 Anh. S. 82).

Wie schon unter 3.1.3 erwähnt, wurde eine Gruppierung der Proben nach der Dauer der Formalinfixierung vorgenommen (1 Tag, 3 Tage, länger als 3 Tage, unbekannt). Dazu finden die arithmetischen Mittelwerte der Färbeintensitäten der einzelnen Hunde Verwendung. Die erhaltenen Datensätze wurden in einem Säulendiagramm dargestellt (s. Abb. 9.6.2.1–8 Anh. S. 86).

4 ERGEBNISSE

4.1 Gewebeübersicht Immunoreaktiver Score (IRS)

In Tabelle 9.4.6 (s. Anh. S. 28) sind die Mittelwerte aller IRS in den unterschiedlichen Geweben tabellarisch dargestellt. Zur besseren optischen Unterscheidung wurden die Grade koloriert. Die numerischen Werte des IRS (0-10) wurden in 5 Grade unterteilt. IRS Werte von 0,5 bis 3,99 sind mit + dargestellt und bilden die Gruppe der geringgradig intensiven Reaktion. Sie sind mit hellbrauner Farbe unterlegt. Die Gruppe der mittelgradig intensiven Reaktion mit IRS-Werten von 4,0 bis 6,99 wurde mit ++ dargestellt und mittelbraun unterlegt. Schließlich wurden IRS Werte von 7,0 bis 10,0 dunkelbraun unterlegt und mit +++ dargestellt. Dies entspricht einer hochgradig intensiven Reaktion. Die Gruppe der negativen Reaktion, dargestellt mit – bei einem IRS Wert von 0, ist nicht koloriert. Partiiell mit hellbraun koloriert findet sich die Gruppe der IRS Werte von 0 bis 0,49: – (+) und -/+. Dabei zeigt bei – (+) ein einzelnes Individuum (Ausreißer) eine deutlich positive Reaktion, während bei -/+ bei der überwiegenden Anzahl der Individuen eine dezent positive Reaktion zu sehen ist. Da sich diese beiden grundverschiedenen Situationen rechnerisch jedoch in einem gleichwertigen IRS niederschlagen, wurden sie getrennt gelistet.

Allgemeine Aussagen:

Im Folgenden werden die untersuchten Gewebe einzeln beschrieben. Es erfolgt eine Gliederung nach Organsystemen. Die Reaktion aller Serosen wird im Kap.4.2.9.3 (s. S. 65) zusammenfassend für die jeweiligen Organe dargestellt. Die Tab. 9.4.7 (s. Anh. S. 38) bietet einen Überblick über die graduell erzielten IRS-Werte im Mesothel. Weiterhin zeigte eine Population von Myofibroblasten u.a. in den Organen Nebenschilddrüse, Dünn- und Dickdarm, Hoden, sowie der Speicheldrüse eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 17 (E3). Plasmazellen zeigten in allen Geweben eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 und den Markern gegen CK 8 und CK 20. Neurone reagierten in den untersuchten Lokalisationen des ZNS und der peripheren Ganglien mit einer geringgradig intensiv positiven Reaktion der Marker gegen CK 7, 8, 13 und CK 20, sowie dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3. Sonstige, im folgenden Abschnitt 4.2 nicht explizit benannte Gewebe und Zellen zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Antikörpern.

4.2 Immunhistologische Reaktion der untersuchten Zytokeratine in den einzelnen Geweben

4.2.1 Atmungsapparat

4.2.1.1 Nase (*Nasus externus*)

Das Oberflächenrelief des Nasenspiegels eines Hundes ist vergleichbar mit dem menschlichen Fingerabdruck. Diese Oberfläche wird von einem mehrschichtigen, verhornten Plattenepithel gebildet. Das Epithel der oberen Atemwege geht im Verlauf nach aboral von einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel, über eine Übergangsform (Übergangsepithel) in das respiratorische, mehrreihige Epithel (s. *Conchae nasalis*) über. Im Bereich der Nase ist das Epithel von serösen Drüsen unterlagert (SALOMON et al. 2005).

Das **Plattenepithel des Nasenspiegels** zeigte von basal nach superfizial eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,98/1,89/1,41$; $m=1,8/1,85/1,25$; $\sigma=1,22/0,62/1,09$). Des Weiteren konnte eine gering- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,18/3,35/0$; $m=8/4,25/0$; $\sigma=2,32/1,83/0$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,14/0,82/0,05$; $m=0/0/0$; $\sigma=0,19/1,51/0,1$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Das **mukosale Plattenepithel** reagierte von basal nach superfizial geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,08/2,24/2,81$; $m=2,2/2,2/3$; $\sigma=0,74/0,9/1,34$). Weiterhin konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,75/2,49/0$; $m=8/2,75/0$; $\sigma=2,6/1,74/0$), sowie eine dezent bis geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,26/0,44/0,52$; $m=0,15/0,5/0,5$; $\sigma=0,3/0,4/0,55$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.1.2; 5; 6 Anh. S. 40 u.

Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Das **Übergangsepithel** zeigte von basal nach superfizial eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,93/6,09/3,97$; $m=3/6,2/3$; $\sigma=1,66/1,3/1,73$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,64/0,31/0$; $m=8/0/0$; $\sigma=2,59/0,83/0$), eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 17 ($M=0/3,61/1,44$; $m=0/4,2/1$; $\sigma=0/2,53/1,46$) und CK 19 ($M=2,91/4,66/3,06$; $m=3/4,6/3$; $\sigma=1,05/1,88/1,8$), sowie eine dezent bis geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,59/2,13/1,2$; $m=0,3/2,5/0,2$; $\sigma=0,79/1,99/1,68$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.1.2; 5; 6; 7; 8 Anh. S. 40 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Die **serösen Drüsenzellen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,52$; $m=2,45$; $\sigma=1,65$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=4,95$; $m=4,6$; $\sigma=1,54$), CK 8 ($M=6,01$; $m=6,35$; $\sigma=2,8$) und CK 19 ($M=5,31$; $m=5$; $\sigma=1,65$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, sowie intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,52$; $m=0,25$; $\sigma=0,63$) zeigte in 50% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.1.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 40 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Das **Myoepithel der Drüsen** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,87$; $m=1$; $\sigma=1,49$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,73$; $m=8,25$; $\sigma=2,45$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=0,73$; $m=0,45$; $\sigma=0,79$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 gesehen werden. (vgl. Abb. 9.5.1.2; 6; 8 Anh. S. 40 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28). Die **Drüsenausführungsgänge** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,01$; $m=6,5$; $\sigma=1,56$) und gegen CK 7 ($M=4,86$; $m=5$; $\sigma=1,79$). Weiterhin konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,04$; $m=7,25$; $\sigma=1,36$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen

CK 8 ($M=2,68$; $m=2,3$; $\sigma=1,84$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.1.2; 3; 4; 8 Anh. S. 40 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Das **Myoepithel der Drüsenausführungsgänge** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,84$; $m=1,4$; $\sigma=1,25$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,38$; $m=8$; $\sigma=2,31$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=1,65$; $m=0,5$; $\sigma=1,98$) und CK 19 ($M=1,7$; $m=0,85$; $\sigma=1,82$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.1.2; 5; 6; 8 Anh. S. 40 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

4.2.1.2 Nasenmuschel (*Conchae nasalis*)

Die *Conchae nasalis*, als Teil der oberen Atemwege, dienen vor allem dem Erwärmen und Anfeuchten der Atemluft (SALOMON et al. 2005). Dazu sind sie mit einem zweireihigen Flimmerepithel mit intraepithelialen Becherzellen und unterlegten gemischten Drüsenpaketen ausgestattet (LIEBICH 2010).

Die **Flimmerzellen und Becherzellen des respiratorischen Epithels** zeigten eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,48/7,37$; $m=7,5/7,5$; $\sigma=1,28/1,1$) und gegen CK 19 ($M=7,61/7,61$; $m=8/8$; $\sigma=0,61/0,61$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=4,45/4,07$; $m=4,7/4,7$; $\sigma=1,87/2,04$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=1,81/1,19$; $m=1,6/1,1$; $\sigma=1,05/1,03$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt wurde in den Becherzellen von der Schleimvakuole an den basalen Zellpol verdrängt. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,13/0,06$; $m=0/0$; $\sigma=0,25/0,16$) zeigte in 20% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.2.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 41 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Die **Basalzellen des respiratorischen Epithels** reagierten hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,37$; $m=7,5$; $\sigma=1,06$) und CK 19 ($M=7,61$; $m=8$; $\sigma=0,81$). Weiterhin konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=1,74$; $m=1,5$; $\sigma=1,09$), CK 8 ($M=1,21$; $m=1$; $\sigma=0,88$), CK 13 ($M=2,78$; $m=3$; $\sigma=1,39$) und CK14 ($M=1,78$; $m=1,5$; $\sigma=1,36$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert (AE1/AE3 und CK19). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.2.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 41 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Die **serösen Drüsen** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,41$; $m=5$; $\sigma=1,37$), CK 7 ($M=5,36$; $m=5$; $\sigma=2,02$) und CK 19 ($M=6,56$; $m=6,5$; $\sigma=1,01$). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=1,95$; $m=1,6$; $\sigma=1,51$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert (CK 7 und CK 19). Der Marker gegen CK 13 ($M=0,31$; $m=0$; $\sigma=0,56$) zeigte in 25% der Proben in bis zu 30% der Zellen eine mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.2.2; 3; 4; 8 Anh. S. 41 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28). Die **mukösen Drüsen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=0,53$; $m=0,7$; $\sigma=0,47$) und CK 19 ($M=2,41$; $m=3$; $\sigma=1,62$). Das Reaktionsprodukt lagert sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Die Marker gegen CK 7 ($M=0,45$; $m=0,5$; $\sigma=0,27$) bzw. CK 8 ($M=0,3$; $m=0$; $\sigma=0,42$) zeigten in 75% bzw. 50% der Proben in bis zu 70% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17, und 20 gesehen werden (vgl.

Abb. 9.5.2.2; 3; 4; 8 Anh. S. 41 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28). Das **Myoepithel der Drüsen** zeigte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,33$; $m=4,4$; $\sigma=1,89$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,59$; $m=5$; $\sigma=1,83$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 14 ($M=3,28$; $m=3$; $\sigma=2,27$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war dif-

diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.2.2; 6; 8 Anh. S. 41 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Die **Drüsenausführungsgänge** reagierten hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,06$; $m=7$; $\sigma=1,33$), sowie CK 19 ($M=7,31$; $m=7$; $\sigma=0,75$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=4,49$; $m=4,6$; $\sigma=1,82$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=2,98$; $m=1,55$; $\sigma=2,72$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch im apikalen Bereich an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,44$; $m=0$; $\sigma=0,98$) zeigte in 25% der Proben eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden. Das **Myoepithel der Drüsenausführungsgänge** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,08$; $m=1,4$; $\sigma=1,77$) und CK 14 ($M=2,3$; $m=1,5$; $\sigma=2,31$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,38$; $m=5$; $\sigma=1,88$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,58$; $m=0,25$; $\sigma=0,95$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.2.2; 3; 4; 5; 6; 8 Anh. S. 41 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

Das **Flimmerepithel des Riechepithels** reagierte mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,23$; $m=4,2$; $\sigma=2,65$) und gegen CK 19 ($M=6,1$; $m=6$; $\sigma=1,92$). Weiterhin konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=1,43$; $m=1,8$; $\sigma=1,05$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 7 ($M=0,43$; $m=0,5$; $\sigma=0,17$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,37$; $m=0,4$; $\sigma=0,12$) zeigte in bis zu 50 % der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28). Die **Basalzellen des Riechepithels** zeigten eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,73$; $m=7,5$; $\sigma=1,84$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,83$; $m=8,5$; $\sigma=0,94$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=3,27$; $m=3,8$; $\sigma=1,68$), sowie eine dezent positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=0,47$; $m=0,3$; $\sigma=0,39$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 8, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden. Die **Riechzellen** selbst und die abgehenden **Neuronen/Ganglien** zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 28).

4.2.1.3 Luftröhre (*Trachea*)

Die Luftröhre ist mit einem mehrreihigen, mit Kinozilien besetzten Epithel ausgekleidet. In der *Lamina propria mucosae* finden sich zahlreiche seromuköse Drüsen, deren Ausführungsgänge mit zweischichtigem Epithel ausgekleidet sind. (SALOMON et al. 2005)

Die **luminale Schicht des respiratorischen Epithels** zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,52$; $m=6,4$; $\sigma=1,21$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,75$; $m=6,5$; $\sigma=1,6$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=1,65$; $m=0,3$; $\sigma=2,33$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert (CK 19). Die Marker gegen CK 7 ($M=0,26$; $m=0$; $\sigma=0,46$) und CK 13 ($M=0,21$; $m=0$; $\sigma=0,38$) zeigten in 40 % der Proben in bis zu 30% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **Becherzellen** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,49$; $m=6,85$; $\sigma=1,4$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,75$; $m=6,5$; $\sigma=1,6$) nachgewiesen werden. Die Reaktion wurde durch die Schleimvakuole in die Zellperipherie verdrängt. Der Marker gegen CK 8 ($M=0,27$; $m=0$; $\sigma=0,69$) zeigte in 20 % der Proben in bis zu 50 % der Zellen eine gering- bis hochgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 13, 14, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 4; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **basale Schicht des respiratorischen Epithels** zeigte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,46$; $m=7,5$; $\sigma=1,07$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,7$; $m=6,5$; $\sigma=1,57$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=2,93$; $m=3,4$; $\sigma=2,05$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert. Die Marker gegen CK 7 ($M=0,08$; $m=0$; $\sigma=0,17$) und CK 8 ($M=1,45$; $m=0,1$; $\sigma=2,39$) zeigten in 20% bzw. 60% der Proben eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **serösen Bronchialdrüsen** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,41$; $m=4$; $\sigma=2,18$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=6,32$; $m=6,25$; $\sigma=1,56$) und CK 19 ($M=6,55$; $m=6,5$; $\sigma=1,06$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=2,37$; $m=2,4$; $\sigma=1,58$) gezeigt werden. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 3; 4; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **mukösen Bronchialdrüsen** zeigten keine Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=0,04$; $m=0$; $\sigma=0,11$). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=1,98$; $m=1$; $\sigma=1,81$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **Gianuzzi-Halbmond-Drüsenanteile** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,36$; $m=5$; $\sigma=2,25$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=5,1$; $m=5,75$; $\sigma=2,62$) und CK 19 ($M=6,36$; $m=6,5$; $\sigma=1,16$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=2,37$; $m=2,4$; $\sigma=1,58$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert (CK 7 und CK 19). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 3; 4; 8 Anh.

S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29). Das **Myoepithel der Bronchialdrüsen** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,87$; $m=1$; $\sigma=1,56$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=5,86$; $m=7$; $\sigma=2,69$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=0,91$; $m=0,9$; $\sigma=0,12$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 6; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **Ausführungsgänge der Bronchialdrüsen** reagierten mittel- bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,21$; $m=7,3$; $\sigma=2,21$) und mit dem Marker gegen CK 7 ($M=6,86$; $m=7,5$; $\sigma=1,2$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,86$; $m=8$; $\sigma=0,62$), sowie eine mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=4,16$; $m=4$; $\sigma=2,47$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert. Der Marker gegen CK 8 zeigte dabei eine apikale Akzentuierung. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,27$; $m=0$; $\sigma=0,63$) zeigte in 30% der Proben in bis zu 70% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Das **Myoepithel der Drüsenausführungsgänge** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,08$; $m=3$; $\sigma=2,09$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,27$; $m=7,5$; $\sigma=2,37$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=2,57$; $m=2,85$; $\sigma=1,92$) und CK 19 ($M=1,91$; $m=1$; $\sigma=2,44$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-

intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.3.2; 5; 6; 8 Anh. S. 42 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

4.2.1.4 Lunge (*Pulmones*)

Die Lungen bestehen aus dem mit respiratorischem Epithel ausgekleideten luftleitenden Anteil, sowie den für den Gasaustausch zuständigen Alveolen (SALOMON et al. 2005). Das respiratorische Epithel wird von einem zweireihigen Flimmerepithel mit intraepithelialen Drüsen (Becherzellen) gebildet, während die Alveolen von einer dünnen Schicht an flachen Pneumozyten Typ-I ausgekleidet sind. Daneben finden sich im Alveolarepithel auch die höheren, kubischen Pneumozyten Typ-II.

Die **suprabasalen Schichten des respiratorischen Epithels** reagierten hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,38$; $m=8,5$; $\sigma=2,28$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,41$; $m=7,5$; $\sigma=0,6$), sowie eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=4,28$; $m=3,5$; $\sigma=2,94$) und eine dezent bis geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=1,71$; $m=0$; $\sigma=2,27$) gezeigt werden. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,02$; $m=0$; $\sigma=0,07$) zeigte in 10% der Proben in bis zu 5% der Zellen eine mittelgradig intensiv positive Reaktion. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert (CK 7 und CK 19). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.4.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 43 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29). Die **Becherzellen** zeigten eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,97$; $m=7,5$; $\sigma=1,7$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,7$; $m=7,5$; $\sigma=0,51$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=1,63$; $m=1,5$; $\sigma=1,77$) nachgewiesen werden. Die Reaktion wurde durch die Schleimvakuole in die Zellperipherie verdrängt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 8, 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.4.2; 3; 8 Anh. S. 43 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29). Das **Stratum basale des respiratorischen Epithels** zeigte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,08$; $m=8,5$; $\sigma=2,27$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,68$; $m=7,5$; $\sigma=0,49$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=3,49$; $m=2,7$; $\sigma=2,28$) gezeigt werden. Die Marker gegen CK 7 ($M=1,71$; $m=0$; $\sigma=2,27$) und CK 8 ($M=1,12$; $m=0$; $\sigma=2,77$) zeigten in 40% der Proben eine gering- bis hochgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.4.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 43 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **Bronchialdrüsenzellen** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,28$; $m=4,2$; $\sigma=1,31$). Weiterhin konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=6,52$; $m=7,5$; $\sigma=2,23$), sowie eine mittelgradig inten-

siv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=6,5$; $m=6,5$; $\sigma=1,26$) und eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=3,82$; $m=3,5$; $\sigma=2,37$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gezeigt werden (vgl.

Abb. 9.5.4.2; 3; 4; 8 Anh. S. 43 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29). Das dazugehörige **Myoepithel** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,82$; $m=3$; $\sigma=1,31$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,45$; $m=7,5$; $\sigma=2,22$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=2,08$; $m=2,4$; $\sigma=1,33$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion kann mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.4.2; 6; 8 Anh. S. 43 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

Die **Pneumozyten Typ-I** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,14$; $m=4,5$; $\sigma=2,2$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,82$; $m=6,5$; $\sigma=1,5$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=2,03$; $m=1$; $\sigma=2,35$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 8, 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.4.2; 3; 8 Anh. S. 43 u. Tab. 9.4.6 Anh.

S. 29). Die **Pneumozyten Typ-II** reagierten mittel- bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,87$; $m=7$; $\sigma=2,13$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,27$; $m=6,5$; $\sigma=1,48$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=3,59$; $m=3$; $\sigma=2,35$) und CK 8 ($M=1,55$; $m=0,7$; $\sigma=2,22$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden.

(vgl. Abb. 9.5.4.2; 3; 4; 8 Anh. S. 43 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

4.2.2 Verdauungsapparat

4.2.2.1 Wange (*Labia buccalis*)

Die Wange wird auf der Innenseite von einem mehrschichtigen, unverhornten, mukosalen Plattenepithel bedeckt, welches partiell Verhornungstendenzen aufweisen kann (LIEBICH 2010).

Das **mukosale Plattenepithel** zeigte (basal/intermedial/superfizial) eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,84/2,12/2,83$; $m=1,6/2,4/3$; $\sigma=0,87/0,82/1,42$). Des Weiteren konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=5,32/1,17/0,1$; $m=5,75/0,55/0$; $\sigma=2,18/1,47/0,23$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,7/1,4/1,71$; $m=0,8/0,85/1$; $\sigma=0,29/1,87/1,65$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch

verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.5.2; 5; 6 Anh. S. 44 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

4.2.2.2 Zahnfleisch (*Gingiva*)

Die Gingiva wird von einem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel gebildet, welches stellenweise zur unvollständigen Verhornung neigt (LIEBICH 2010).

Das **mukosale Plattenepithel** zeigte (basal/intermedial/superfizial) eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,04/2,81/3,38$; $m=1,4/1,7/1,6$; $\sigma=1,5/2,25/3,01$). Des Weiteren konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,63/2,38/0,09$; $m=7,5/2,8/0$; $\sigma=2,28/1,61/0,2$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=1/1,22/1,47$; $m=0,85/1/1,22$; $\sigma=0,81/0,68/0,69$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.6.2; 5; 6 Anh. S. 45 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 29).

4.2.2.3 Zunge (*Lingua*)

Die mechanisch teils stark beanspruchte Zungenoberseite wird von einem mehrschichtigen, verhornten Plattenepithel bedeckt, welches an der Bildung verschiedener Funktionskörper (*Papillae mechanicae* und *Papillae gustatoriae*) beteiligt ist. Die Unterseite der Zunge wird von einem mehrschichtigen, unverhornten, kutanen Plattenepithel mit partieller Verhornungstendenz bedeckt (LIEBICH 2010).

Das **Epithel der Zungenoberseite** zeigte (basal/intermedial/superfizial) eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,05/2,98/2,69$; $m=0,8/3/2,8$; $\sigma=0,64/1,48/1,5$). Des Weiteren konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=5,5/1,81/0,14$; $m=5/1/0$; $\sigma=2,65/1,8/0,43$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,24/1,6/1,38$; $m=0,2/1/1$; $\sigma=0,23/1,06/1,01$) gesehen werden. (vgl. Abb. 9.5.7.2; 5; 6 Anh. S. 46 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

Das **Epithel der Zungenunterseite** reagierte (basal/intermedial/superfizial) geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,42/1,85/3,07$; $m=1/1/3$; $\sigma=0,96/0,99/1,97$). Weiterhin konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=3,75/0,34/0,09$; $m=4,2/0,3/0$; $\sigma=1,78/0,21/0,29$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,48/1,48/2,36$; $m=0,5/1/2,6$; $\sigma=0,22/1,92/1,23$) gezeigt werden. Auf beiden Seiten, in allen Schichten, war das Reaktionsprodukt diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und es konnte keine Reaktion mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden. (vgl. Abb. 9.5.7.2; 5; 6 Anh. S. 46 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

4.2.2.4 Ohrspeicheldrüse (*Glandula parotidea*)

Die Speicheldrüsen gliedern sich in ein Ausführungsgangsystem mit zweireihigem bis zweischichtigem Epithel und einem in Azini liegenden, einreihigen Drüsenepithel. Die Drüsenzellen werden unterlagert von einer Schicht Myoepithelzellen (LIEBICH 2010).

Die **serösen Drüsenazini** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=1,17; m=0,75; σ =0,97), dem Marker gegen CK 7 (M=2,05; m=3; σ =1,35) und CK 19 (M=1,38; m=0,5; σ =1,46). Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 8 (M=0,33; m=0,1; σ =0,41) zeigte in 50% der Proben in bis zu 80% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.8.2; 3; 4; 8 Anh. S. 47 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Die **mukösen Drüsenazini** reagierten in 20% der Proben in 20% der Zellen geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=0,03; m=0; σ =0,06). Weiterhin konnte eine dezent positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=0,68; m=0; σ =1,12) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.8.2; 8 Anh. S. 47 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Die **serösen Drüsenteile der mukösen Drüsenazini (Gianuzzi-Halbmonde)** zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Die **Myoepithelien der Drüsenzellen** (serös/mukös) reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=1,87/2,94; m=1/2; σ =1,62/2,27), sowie CK 19 (M=2,33/2,41; m=1/1; σ =1,89/2,14). Weiterhin konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 (M=7,75/6,27; m=8/7; σ =0,8/2,74) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.8.2; 6; 8 Anh. S. 47 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Eine **Myofibroblasten-ähnliche Zellpopulation** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 17 (M=2,58/1,41; m=2,75/0,5; σ =2,48/1,72) (vgl. Abb. 9.5.8.7 Anh. S. 47). Die **Drüsenausführungsgänge** (serös/mukös) zeigten eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=7,13/7,02; m=7/7,7; σ =1,14/1,63) und gegen CK 19 (M=7,38/7,36; m=7,25/7,5; σ =0,74/0,77). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 (M=5,13/4,36; m=4,5/4,3; σ =2,3/2,09) und CK 8 (M=4,93/4,31; m=5,1/5; σ =1,4/2,46), sowie eine dezent bis geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 (M=0,92/1,19; m=0,3/0,7; σ =1,02/1,27) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an (teils apikal betont). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.8.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 47 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

Die **Myoepithelien der Ausführungsgänge** zeigten eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=3/3,68; m=3/5; σ =2/2,36) und gegen CK 13

($M=3,87/3,54$; $m=4,1/3$; $\sigma=1,07/1,63$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,13/6,41$; $m=7,5/7,5$; $\sigma=1,34/2,64$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=2/2,28$; $m=1/1$; $\sigma=1,37/1,59$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.8.2; 5; 6; 8 Anh. S. 47 u. Tab. 9.4.6 Anh.S. 30).

4.2.2.5 Speiseröhre (*Oesophagus*)

Die Speiseröhre des Hundes folgt dem Aufbau eines häutig-muskulösen Schlauches und zeigt einen fünfschichtigen Wandaufbau (*Tunica mucosa*, *Tela submucosa*, *T. muscularis*, *T. subserosa*, *T. adventitia/serosa*) (LIEBICH 2010). Das ösophageale Epithel (*Tunica mucosa*) wird von einem unverhornten, mukosalen Plattenepithel gebildet. In der *Tela submucosa* findet man gemischte Drüsenpakete (*Glandulae oesophageae*), wobei die Anteile der serösen Drüsen als Giannuzzi Halbmonde angeordnet sind (SALOMON et al. 2005).

Das **Plattenepithel** zeigte (basal/suprabasal) eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,6/4,7$; $m=3/4,8$; $\sigma=1,73/2,67$). Des Weiteren konnte basal eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,25/0$; $m=8/0$; $\sigma=2,39/0$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=2,33$; $m=2,3$; $\sigma=0,95$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 7 ($M=0/0,09$; $m=0/0$; $\sigma=0/0,29$) und CK 8 ($M=0,1/0,01$; $m=0/0$; $\sigma=0,26/0,03$) zeigte in 10% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.9.2; 5; 6 Anh. S. 48 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

Die **mukösen Drüsen** reagierten in 20 % der Proben mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=0,45$; $m=0$; $\sigma=0,96$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,18$; $m=4,5$; $\sigma=2,9$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Die Marker gegen CK 7 ($M=0,09$; $m=0$; $\sigma=0,29$) und CK 8 ($M=0,02$; $m=0$; $\sigma=0,29$) zeigten in 10% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.9.2; 8 Anh. S. 48 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Die angelagerten **serösen Drüsenanteile** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,09$; $m=3$; $\sigma=1,61$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=4,74$; $m=5$; $\sigma=2,86$) und CK 19 ($M=6,11$; $m=6$; $\sigma=1,25$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=1,14$; $m=0,7$; $\sigma=1,35$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.9.2; 3; 4; 8 Anh. S. 48 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Das zugehörige **Myoepithel** reagierte geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker

($M=2,22$; $m=1$; $\sigma=1,68$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,5$; $m=6,5$; $\sigma=1,72$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=2,87$; $m=3$; $\sigma=1,75$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.9.2; 6; 8 Anh. S. 48 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

Die **Drüsenausführungsgänge** zeigten eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,82$; $m=7$; $\sigma=1,73$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=8,39$; $m=8,5$; $\sigma=0,39$), sowie eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=3,98$; $m=5$; $\sigma=2,45$) und eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=3,3$; $m=3,2$; $\sigma=2,56$) und 13 ($M=2,97$; $m=2,9$; $\sigma=1,83$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich intrazellulär an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.9.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 48 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Das **Myoepithel der Drüsenausführungsgänge** reagierte geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,04$; $m=3$; $\sigma=1,63$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=8,03$; $m=8,5$; $\sigma=1,61$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=3,07$; $m=3,8$; $\sigma=1,93$) und CK 19 ($M=2,25$; $m=3$; $\sigma=1,71$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.9.2; 5; 6; 8 Anh. S. 48 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

4.2.2.6 Magen (*Ventriculus*)

Der Magen zeigt einen für den Rumpfdarm charakteristischen fünfschichtigen Wandaufbau (*Tunica mucosa*, *Tela submucosa*, *T. muscularis*, *T. subserosa*, *T. serosa*) (LIEBICH 2010). Das in Falten und Krypten gelegte Epithel der Eigendrüsenszone (*Pars glandularis*) wird von Oberflächenepithelzellen, Haupt- und Nebenzellen, sowie salzsäureproduzierenden Belegzellen gebildet (SALOMON et al. 2005).

In der Eigendrüsenszone (*Pars glandularis*) zeigte das **Foveolarepithel** eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,4$; $m=7,75$; $\sigma=1,88$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,85$; $m=7,5$; $\sigma=1,16$), sowie eine mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=4,3$; $m=4,1$; $\sigma=2,13$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazellulär an die Zytoplasmamembran an, wobei eine vermehrte Reaktion im Bereich des basalen Zellpoles gesehen wird. Der Marker gegen CK 20 ($M=0,51$; $m=0,03$; $\sigma=0,77$) zeigte in 50 % der Proben in bis zu 50 % der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 13, 14 und 17 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.10.2; 4; 8; 9 Anh. S. 49 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

Die **Nebenzellen** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,91$; $m=2,8$; $\sigma=2,38$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,3$; $m=6$; $\sigma=2,15$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,58$; $m=0,25$; $\sigma=0,68$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazellulär an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 8 ($M=0,3$; $m=0$; $\sigma=0,46$), CK 14 ($M=0,23$; $m=0$; $\sigma=0,37$) und CK 20 ($M=0,13$; $m=0$; $\sigma=0,2$) zeigte in 30%, 20%, bzw. 30% der Proben in bis zu 100%, 80%, bzw. 50% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7 und 17 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.10.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 49 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Die **Hauptzellen** zeigten sowohl eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,67$; $m=1,8$; $\sigma=2,09$), als auch gegen CK 8 ($M=1,45$; $m=1$; $\sigma=1,59$), CK 13 ($M=3$; $m=3,4$; $\sigma=1,68$) und CK 14 ($M=1,32$; $m=1$; $\sigma=1,43$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,89$; $m=5,5$; $\sigma=1,33$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 17 und 20 gezeigt werden. (vgl. Abb. 9.5.10.2; 4; 5; 6; 8; 9 Anh. S. 49 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30). Die **Belegzellen** reagierten mit keinem der verwendeten Marker (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 30).

4.2.2.7 Dünndarm (*Intestinum tenue*)

Wie auch die anderen Organe aus dem Rumpfdarm weist der Dünndarm einen fünfschichtigen Wandaufbau auf (*Tunica mucosa*, *Tela submucosa*, *T. muscularis*, *T. subserosa*, *T. serosa*) (LIEBICH 2010). Die *Tunica mucosa* wird durch das Oberflächenepithel der Zotten und das Kryptenepithel gebildet. In den tiefen Krypten findet die Epithelerneuerung durch Zellteilung dort liegender Stammzellen statt. (SALOMON et al. 2005)

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Proben stammten sowohl aus dem Duodenum, als auch aus dem oralen und aboralen Jejunum und Ileum.

Die in den **Zotten** gelegenen **Enterozyten und Becherzellen** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,03/3,86$; $m=4/4$; $\sigma=2,19/1,99$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,21/5,21$; $m=5,5/5,5$; $\sigma=0,86/0,86$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=2,84/2,34$; $m=2,9/2,15$; $\sigma=1,83/1,96$) und CK 20 ($M=2,58/2,4$; $m=1/1$; $\sigma=2,8/2,8$) gesehen werden. Die Verteilung des Reaktionsproduktes war diffus-intrazytoplasmatisch und nach apikal betont. Die Schleimvakuole der Becherzellen verdrängte die Reaktionsprodukte in die Zellperipherie. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 13, 14 und 17 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.11.2; 4; 8; 9 Anh. S. 50 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

Die in den **Krypten** gelegenen **Enterozyten** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,48$; $m=1,35$; $\sigma=0,28$). Weiterhin konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit den Markern gegen CK 8 ($M=0,98$; $m=0,55$; $\sigma=1,06$) und CK 19 ($M=2,78$;

$m=2,45$; $\sigma=1,52$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 20 ($M=0,38$; $m=0$; $\sigma=0,62$) gezeigt werden. Die Verteilung des Reaktionsproduktes war diffus-intrazytoplasmatisch und nach apikal betont. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 13, 14 und 17 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.11.2; 4; 8; 9 Anh. S. 50 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

4.2.2.8 Dickdarm (*Intestinum crassum*)

Der Dickdarm zeigt eine fünfschichtigen Wandaufbau (*Tunica mucosa*, *Tela submucosa*, *T. muscularis*, *T. subserosa*, *T. serosa*) (LIEBICH 2010). Die *Tunica mucosa* wird von einem luminalen Oberflächen- und dem Kryptepithel gebildet. In den tiefen Krypten erfolgt die Regeneration des Epithels über Zellteilung von Vorläufer-/ Stammzellen (SALOMON et al. 2005).

Die **luminalen Enterozyten und Becherzellen** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,63/5,02$; $m=5,8/5$; $\sigma=1,49/1,39$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=4,06/3,78$; $m=4,5/4,5$; $\sigma=2,1/1,77$) und CK19 ($M=6,11/6,11$; $m=5,5/5,5$; $\sigma=1,02/1,02$), sowie eine auf einzelne Zellen beschränkte, insgesamt geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 20 ($M=0,63/0,03$; $m=0,75/0$; $\sigma=0,51/0,09$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. In den Becherzellen wurde das Reaktionsprodukt durch die Schleimvakuole in die Zellperipherie verdrängt. Ausschließlich in den Enterozyten konnte in 60 % der Proben eine auf einzelne Zellen begrenzte, geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 ($M=0,11/0$; $m=0,1/0$; $\sigma=0,13/0$) gesehen werden. Keine Reaktion zeigten die Marker gegen CK 7, 14 und 17 (vgl. Abb. 9.5.12.2; 4; 5; 8; 9 Anh. S. 51 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

Die in den **Krypten** gelegenen **Enterozyten und Becherzellen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,29/1,51$; $m=1/1$; $\sigma=0,84/1$). Weiterhin konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=0,56/0,47$; $m=0,5/0,5$; $\sigma=0,29/0,28$) und CK 19 ($M=2,88/2,88$; $m=3/3$; $\sigma=1,45/1,45$) beobachtet werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich vermehrt intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Die Schleimvakuole der Becherzellen verdrängte das Reaktionsprodukt an die Zellperipherie. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,08/0$; $m=0,1/0$; $\sigma=0,08/0$) zeigte in 50% der Proben in einzelnen Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.12.2; 4; 5; 8 Anh. S. 51 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

4.2.2.9 Enddarm und Anus (*Rectum und Canalis analis*)

Der letzte Abschnitt des Enddarms weist einen Übergang von enteralem Epithel, über ein lockeres, unverhorntes Übergangsepithel, hin zu einem verhornten, kutanen Plattenepithel (*Canalis analis*) auf. Als modifizierte Anhangsdrüsen finden sich die Analdrüsen (*Glandulae anales*),

Abkömmlinge der Schweißdrüsen, und die hepatoiden Drüsen (*Glandulae circumanales*), Abkömmlinge der Talgdrüsen (NICKEL et al. 2004). Als Besonderheit bei den Fleischfressern finden sich außerdem die Analbeutel (*Sinus paranales*), ausgekleidet mit mehrschichtigem Plattenepithel und unterlagert von serösen Drüsenpaketen (SALOMON et al. 2005).

Die **enterale Schleimhaut** im Bereich des kolorektalen Übergangs wurde in die Betrachtungen und Berechnungen des enteralen Epithels des Dickdarms (s. Kap. 4.2.2.8 S. 38) mit einbezogen.

Das **Übergangsepithel des Rektums** zeigte (basal/intermedial/superfizial) eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=1,45/3,47/6,27; m=1,22/3,53/6,25; σ =0,88/1,56/1,19). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=4,29/4,67/4,97; m=4,4/4,4/5; σ =1,81/1,58/1,63), eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit den Markern gegen CK 14 (M=4,08/1,44/0,2; m=4,35/1,13/0; σ =3,17/1,57/0,59) und CK 17 (M=0/3,4/3,17; m=0/4/3,2; σ =0/2,28/2,05), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 (M=0,48/2,02/3,16; m=0,5/1,65/3; σ =0,4/1,22/1,04) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 5; 6; 7; 8; Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

Das **mehrschichtige, verhornte Plattenepithel** und die kutanen Anhangsgebilde werden zusammenfassend im Kapitel ‚Haut‘ (s. Kap. 4.2.6.1 S. 53) besprochen.

Die **Drüsenzellen der hepatoiden Drüsen** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=0,93; m=0,95; σ =0,52). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 (M=5,85; m=7,8; σ =2,74) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 13 (M=0,16; m=0,2; σ =0,1) zeigte in 80% der Proben in bis zu 30% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 5; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Die **basal gelegenen Stammzellen der hepatoiden Drüsen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=2,18; m=1,95; σ =1,34). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 (M=7,45; m=8; σ =2,5) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 13 (M=0,18; m=0,2; σ =0,14) zeigte in 80% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 5; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Die **Ausführungsgänge der hepatoiden Drüsen** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=6,16; m=5,6; σ =2,16). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 (M=7,48; m=8; σ =2,43), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 (M=1,65; m=1; σ =1,46) gezeigt werden.

Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 5; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

Das **Drüsenepithel der Zirkumanaldrüsen** reagierte mittel- bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,48$; $m=7,05$; $\sigma=1,17$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=5,03$; $m=5$; $\sigma=2,02$) und CK 19 ($M=6,5$; $m=6,75$; $\sigma=1,28$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=2,23$; $m=1,35$; $\sigma=2,24$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion kann mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 3; 4; 8 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Das **Myoepithel der Zirkumanaldrüsen** zeigte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,48$; $m=7,05$; $\sigma=1,17$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,34$; $m=8$; $\sigma=2,91$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Die **Ausführungsgänge der Zirkumanaldrüsen** reagierten hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,41$; $m=7,5$; $\sigma=1,33$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,85$; $m=8$; $\sigma=0,59$), eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=5,45$; $m=5,5$; $\sigma=2,24$) und CK 8 ($M=4,65$; $m=5,15$; $\sigma=2,17$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 17 ($M=1,02$; $m=0,75$; $\sigma=1,1$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 3; 4; 8 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Das **Myoepithel der Ausführungsgänge der Zirkumanaldrüsen** zeigte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,41$; $m=7,5$; $\sigma=1,33$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,66$; $m=8,38$; $\sigma=2,51$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

Das **Anal sackepithel** reagierte (basal/intermedial/superfizial) gering- bis mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,11/2,98/2,39$; $m=5,8/3/1,7$; $\sigma=2,24/1,61/2,12$). Weiterhin konnte basal eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=8,05/0,62/0$; $m=9/0/0$; $\sigma=2,75/0,81/0$), sowie eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=3,33/0/0$; $m=5/0/0$; $\sigma=2,27/0/0$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich intrazytoplasmatisch an die Zyto-

plasmamembran an. Der Marker gegen CK 14 ($M=0,62$; $m=0$; $\sigma=0,81$) zeigte suprabasal in 40% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 5; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

Das **Drüsenepithel der Analsackdrüsen** reagierte mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,4$; $m=6,05$; $\sigma=0,88$). Weiterhin konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,93$; $m=7,5$; $\sigma=0,98$), eine mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=5,5$; $m=5$; $\sigma=2,13$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=1,74$; $m=1,2$; $\sigma=1,55$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 3; 4; 8; Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Das **Myoepithel der Analsackdrüsen** zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,4$; $m=6,05$; $\sigma=0,88$). Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,9$; $m=8,25$; $\sigma=2,86$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion kann mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Das **Ausführungsgangepithel der Analsackdrüsen** reagierte hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,74$; $m=8,05$; $\sigma=1,18$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,47$; $m=8$; $\sigma=1,17$), eine mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=5,53$; $m=5,8$; $\sigma=2,25$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=3,26$; $m=2,9$; $\sigma=2,48$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 3; 4; 8 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31). Das **Myoepithel der Ausführungsgänge der Analsackdrüsen** zeigte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,74$; $m=8,05$; $\sigma=1,18$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,88$; $m=8,63$; $\sigma=2,58$). Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17, 19 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.13.2; 6 Anh. S. 52 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 31).

4.2.2.10 Leber (*Hepar*)

Die in Azini gegliederte Leber weist zwei unterschiedliche Epithelien auf. Die stoffwechselaktiven Hepatozyten und die dem Galleabtransport und seiner Modifizierung dienenden einschichtigen Gallengangsepithelien (SALOMON et al. 2005). Im Parenchym finden sich des Weiteren die Ito-Zellen, von Kupffer-Sternzellen und Reservezellen (LIEBICH 2010)

Hepatozyten, von Kupffer-Sternzellen und Ito-Zellen zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern (vgl. Abb. 9.5.14.1-9 Anh. S. 53 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

Die im Parenchym gelegenen **Reservezellen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=3,39; m=3,5; σ =1,9). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=7,23; m=7,5; σ =0,99), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 (M=0,81; m=0,8; σ =0,64) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 20 (M=0,04; m=0; σ =0,13) zeigte in einer Probe eine in 50% der Zellen geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 13, 14 und 17 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.14.2; 4; 8; 9 Anh. S. 53 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

Die **Gallengangsepithelien** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=6,54; m=6,5; σ =1,4). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=7,5; m=7,5; σ =0,81), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 (M=2,94; m=3,4; σ =1,25) und CK 8 (M=3,26; m=3,6; σ =1,44) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an (teils apikal betont (CK 7 und 8)). Der Marker gegen CK 20 (M=0,05; m=0; σ =0,16) zeigte in einer Probe eine in 20% der Zellen geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14 und 17 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.14.2; 3; 4; 8; 9 Anh. S. 53 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

4.2.2.11 Gallenblase (*Vesica fellea*)

Die Gallenblase ist ausgekleidet durch ein einschichtiges, Mikrovilli tragendes, hochprismatisches Epithel, welches zur Rückresorption von Wasser befähigt ist (SALOMON et al. 2005).

Es konnte in den **Hauptzellen** des Gallenblasenepithels eine mittelgradig intensive Reaktion mit dem Multizytokertinmarker AE1/AE3 (M=5,12; m=5; σ =1,75) und eine geringgradig intensive Reaktion des Markers gegen CK 19 (M=1,14; m=0,75; σ =1,37) nachgewiesen werden. Mit den weiteren verwendeten Markern (CK 7, CK 8, CK 13, CK 14, CK17 und CK 20) war es nicht möglich, eine eindeutige Reaktion zu erfassen. Es wird daher davon ausgegangen, dass diese erwähnten Marker keine Reaktion im Gallenblasenepithel zeigen. Bei allen verwendeten Markern war ein besonders hohes „Hintergrundrauschen“ (feinbraune, flächige Hintergrundfärbung) im Gewebe erkennbar, welches die Auswertbarkeit stark beeinflusst (vgl. Abb. 9.5.15.2; 8 Anh. S. 54 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

4.2.2.12 Bauchspeicheldrüse (*Pancreas*)

Die Bauchspeicheldrüse gliedert sich in einen exokrinen Drüsenteil mit Ausführungsgangsystem, dessen Sekrete maßgeblich zur Verdauung des Chymus beitragen und einen hormonproduzie-

renden, endokrinen Drüsenteil, welcher keinen Anschluss an das Ausführungsgangsystem hat (SALOMON et al. 2005).

Das **exokrine Pankreas** reagierte geringgradig mit dem Marker gegen AE1/AE3 ($M=1,93$; $m=1,4$; $\sigma=1,39$), sowie mit dem Marker gegen CK 8 ($M=1,8$; $m=0,5$; $\sigma=2,43$). Es zeigte sich eine sehr große Streuung von $\sigma=2,43$, die durch große individuellen Schwankungen zu Stande kommt. 30% der Individuen zeigten mit diesem Marker (CK 8) keine Reaktion. Des Weiteren konnte auch eine geringgradige Reaktion im exokrinen Pankreas gegen das CK 19 gezeigt werden ($M=0,83$; $m=0,5$; $\sigma=0,74$). Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Zusätzlich konnte eine membranständige Reaktion am apikalen Zellpol beobachtet werden (s. Abb. 4.1 S. 44). Die Zellzugehörigkeit (Drüsenzelle versus fein verzweigtes sternförmiges Membrannetz des Ausführungsgangsystems) dieser membranständigen Reaktion konnte lichtmikroskopisch nicht sicher bestimmt werden. (s. Abb. 4.1). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 13, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden. (vgl. Abb. 9.5.16.2; 3; 8 Anh. S. 55 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

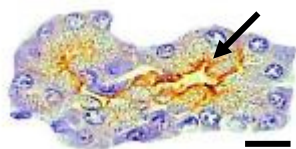


Abb. 4.1 (CK 19): Drüsenazinus des exokrinen Pankreas mit apikal-membranösem Reaktionsmuster (Pfeil, Balken: 20µm)

Das **Ausführungsgangsystem des exokrinen Pankreas** zeigte eine mittelgradig intensive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=5,32$; $m=5$; $\sigma=1,82$), sowie eine mittel- bis hochgradig intensive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=5,97$; $m=7,5$; $\sigma=2,67$). Der Marker gegen CK 8 zeigte eine geringgradige Reaktion ($M=2,61$; $m=2,4$; $\sigma=2,3$). Ein Individuum reagiert nicht mit dem Marker gegen CK 8. Die Reaktion gegen CK 19 war hochgradig positiv ($M=7,04$; $m=7,5$; $\sigma=1,03$). Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.16.2; 3; 4; 8 Anh. S. 55 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

Das endokrine Pankreas zeigte eine geringgradige Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 ($M=2,5$; $m=1$; $\sigma=2,22$). Die Ergebnisse zeigten eine mittlere Streuung. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Individuell sehr unterschiedlich konnte in 20% der Proben eine dezente bis geringgradige Reaktion des Multizytkeratinmarkers AE1/AE3 ($M=0,3$; $m=0$; $\sigma=0,8$) gesehen werden. Alle anderen verwendeten Marker zeigten keine Reaktion (vgl. Abb. 9.5.16.2; 5 Anh. S. 55 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

4.2.3 Harnapparat

4.2.3.1 Niere (*Ren*)

Das funktional zweigeteilte Parenchym der Niere (Rinde/Mark) wird in die Einheiten des harnbildenden Systems (inneres/äußeres Blatt der Bowmanschen Kapsel, proximaler Tubulus, inter-

mediärer Tubulus) und die Teile des harnleitenden Systems (distaler Tubulus, Sammelrohr) unterteilt. Das kelchförmige Nierenbecken wird von Urothel ausgekleidet und stellt die Verbindung zu den harnableitenden Wegen dar (SALOMON et al. 2005).

Beide Anteile der **Bowmanschen Kapsel** zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern. Im Epithel des **proximalen Tubulus** reagierten 20% der Proben in bis zu 50% der Zellen geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=0,07$; $m=0$; $\sigma=0,16$). Ein Individuum reagierte mittelgradig intensiv im proximalen Tubulusepithel mit dem Marker gegen CK 8. (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

Das Epithel des **intermediären Tubulus** zeigte eine in 50% der Proben geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=0,37$; $m=0,35$; $\sigma=0,37$), sowie in 40% der Proben eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 13, 14, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.17.2; 4 Anh. S. 56 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

Das Epithel des **distalen Tubulus** reagierte mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,91$; $m=6,35$; $\sigma=2,29$). Weiterhin konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=2,28$; $m=1$; $\sigma=2,24$), CK 8 ($M=2,45$; $m=2,4$; $\sigma=1,86$) und CK 19 ($M=3,8$; $m=3,4$; $\sigma=0,88$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden. (vgl. Abb. 9.5.17.2; 3; 4; 8 Anh. S. 56 u. Tab. 9.4.6 Anhang S. 32). Das Epithel der **Sammelrohre** zeigte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,87$; $m=4,5$; $\sigma=2,22$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,72$; $m=5$; $\sigma=0,72$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=1,76$; $m=0,6$; $\sigma=2,39$) und CK 8 ($M=2,65$; $m=1,65$; $\sigma=2,56$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.17.2; 3; 4; 8 Anhang S. 56 u. Tab. 9.4.6 Anhang S. 32).

Das Urothel des **Nierenbeckens** reagierte hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,2$; $m=7,5$; $\sigma=1,85$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=5,23$; $m=5,85$; $\sigma=2,44$), CK 8 ($M=4$; $m=4,4$; $\sigma=2,47$) und CK 19 ($M=5,77$; $m=5,5$; $\sigma=1,07$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,53$; $m=0,3$; $\sigma=0,64$) und CK 20 ($M=0,17$; $m=0$; $\sigma=0,26$) zeigten in 70% bzw. 30% der Proben in bis zu 50% bzw. 20% der Zellen eine positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14 und 17 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.17.2; 3; 4; 5; 8; 9 Anhang S. 56 u. Tab. 9.4.6 Anhang S. 32).

4.2.3.2 Harnblase (*Vesica urinaria*)

Die Harnblase besteht aus drei Schichten (*Tunica mucosa*, *T. muscularis*, *T. serosa*) (SALOMON et al. 2005). Das Epithel der *Tunica mucosa* wird aus einem mehrreihig bis mehrschichtigen, sehr dehnungsfähigen Übergangsepithel, dem Urothel, gebildet (LIEBICH 2010).

Das **Stratum basale** des **Übergangsepithels** zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,51$; $m=5$; $\sigma=2,22$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,75$; $m=5$; $\sigma=1,11$) und eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit den Markern gegen CK 7 ($M=3$; $m=2,8$; $\sigma=2,19$) und CK 8 ($M=0,89$; $m=0,8$; $\sigma=0,9$) gesehen werden. Ein Individuum reagierte nicht mit dem Marker gegen CK 7 und zwei Individuen nicht gegen CK 8. Der Marker gegen CK 13 zeigte in 30 % der Proben in bis zu 50% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion ($M=0,2$; $m=0$; $\sigma=0,46$). So zeigte auch der Marker gegen CK 20 ($M=0,09$; $m=0$; $\sigma=0,12$) in 50% der Proben in 30% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion (vgl. Abb. 9.5.18.2; 3; 4; 5; 8; 9 An. S. 57 u. Tab. 9.4.6 An. S. 32). Das **Stratum intermedium** des **Übergangsepithels** zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,43$; $m=5$; $\sigma=2,06$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,87$; $m=5$; $\sigma=1,13$) und CK 7 ($M=3,24$; $m=4$; $\sigma=2,02$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=0,86$; $m=0,5$; $\sigma=0,9$) gezeigt werden. Wiederum reagierte ein Individuum nicht mit dem Marker gegen CK 7 und zwei Individuen nicht gegen CK 8. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,04$; $m=0$; $\sigma=0,08$) und der Marker gegen CK 20 ($M=0,03$; $m=0$; $\sigma=0,06$) zeigten in 20% der Proben in einem Fünftel der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. (vgl. Abb. 9.5.18.2; 3; 4; 5; 8; 9 Anh. S. 57 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32). Das **Stratum superficiale** des **Übergangsepithels** (Schirmzellen) zeigte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,69$; $m=8,5$; $\sigma=1,75$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4$; $m=5$; $\sigma=1,34$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit den Markern gegen CK 7 ($M=3,19$; $m=3,85$; $\sigma=2,43$) und CK 8 ($M=1,53$; $m=1$; $\sigma=1,19$) gesehen werden, wobei ein Individuum keine Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 zeigte. Die Marker gegen CK 13 ($M=0,02$; $m=0$; $\sigma=0,06$) und CK 20 ($M=0,02$; $m=0$; $\sigma=0,04$) zeigten in 10% bzw. in 20% der Proben in bis zu 20% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. In allen Schichten konnte keine Reaktion mit den Markern gegen CK 14 und CK 17 nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war in allen Schichten diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. (vgl. Abb. 9.5.18.2; 3; 4; 5; 8; 9 Anh. S. 57 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 32).

4.2.4 Männliches Genitale

4.2.4.1 Hoden (*Testis*)

Die von Keimepithel ausgekleideten gewundenen Gänge (*Tubuli seminiferi contorti*) bilden die männliche Keimdrüse. Im Keimepithel differenzieren sich die basal gelegen multipotenten Stammzellen nach luminal zu reifen Spermien. Basal im spermatogenen Epithel finden sich des Weiteren Sertoli-Fußzellen. Diese bilden die Blut-Hoden-Schranke. Im Interstitium zwischen den *Tubuli seminiferi contorti* liegen androgenproduzierende Zellen (Leydig-Zwischenzellen). Die *Tubuli seminiferi recti* und das *Rete testis* dienen dem Transport der Spermien in den Nebenhoden. Sie sind von einem einschichtigen iso- bis hochprismatischen Epithel ausgekleidet (SALOMON et al. 2005).

Das **spermatogene Epithel** reagierte mit den Markern gegen CK 8, CK 13 und CK 20 positiv, sowie mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3, nicht jedoch mit den Markern gegen CK 7, CK 14, CK 17 und CK 19. Der Multizytokeratinmarker zeigte in 30 % der Proben eine geringgradige Reaktion (M=0,71; m=0; σ =1,17). Die Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 war geringgradig (M=2,08; m=2,3; σ =1,6), wobei zwei der Proben keine Reaktion im Epithel mit dem Marker gegen CK 8 zeigten. Sowohl der Marker gegen CK 13 (M=0,41; m=0; σ =0,6), als auch der Marker gegen CK 20 (M=0,57; m=0; σ =1,24) reagierte lediglich in 50% der Proben geringgradig positiv (vgl. Abb. 9.5.19.2; 4; 5; 9 Anh. S. 58 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33). Die **Sertoli-Fußzellen** und **Leydig-Zwischenzellen** reagierten mit keinem der verwendeten Marker. (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Das **Epithel** des *Rete testis* zeigte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=4,11; m=2,5; σ =3,1). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=4,34; m=4,6; σ =1,48) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 7 (M=0,34; m=0; σ =0,47) zeigte in 40% der Proben in bis zu 40% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 8, 13, 14, 17 und 20 gezeigt werden. (vgl. Abb. 9.5.19.2; 3; 8 Anh. S. 58 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33). Das **Epithel** der *Tubuli seminiferi recti* reagierte mittel bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=6,75; m=8,25; σ =3,4). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=5,75; m=5,75; σ =0,56), sowie eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 (M=4,03; m=3,4; σ =2,23) und CK 8 (M=3,84; m=4,4; σ =2,68) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.19.2; 3; 4; 8 Anh. S. 58 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

4.2.4.2 Nebenhoden (*Epididymis*)

Der Nebenhoden dient dem Transport, der Reifung und Lagerung der Spermien (SALOMON et al. 2005). Das Mikrovilli und im weiteren Verlauf Kinozilien tragende einreihige Epithel wird ab der Mitte des *Ductus epididymidis* zweireihig (LIEBICH 2010).

Das **Epithel** des *Ductus deferens* zeigte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=3,96; m=4; σ =2,47) und CK 19 (M=3,47; m=4,2; σ =1,64). Des Weiteren konnte eine dezent positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 (M=0,97; m=0,2; σ =1,26) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch im apikalen Bereich an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 20 (M=0,01; m=0; σ =0,03) bzw. CK 7 (M=1,53; m=0; σ =2,63) zeigte in 20% bzw. 30% der Proben in bis zu 10% bzw. 100% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14 und 17 nachgewiesen werden (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Das **Epithel** des *Ductuli efferentes* reagierten mittel- bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=6,92; m=7,75; σ =2,25). Weiterhin konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 (M=1,8; m=0,75; σ =2,25), CK 8 (M=2,63; m=2,7; σ =1,71) und CK 19 (M=3,58; m=3,25; σ =0,78) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an (teilweise apikal betont). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.20.2; 3; 4; 8 Anh. S. 59 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Das **einreihige Epithel** des *Ductus epididymidis* zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=4,03; m=4; σ =1,25). Des Weiteren konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=3,93; m=4,8; σ =1,49), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 (M=3,16; m=3; σ =2,4) und CK 8 (M=0,88; m=0,65; σ =1,06) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 nachgewiesen werden. (vgl. Abb. 9.5.20.2; 3; 4; 8 Anh. S. 59 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Das **mehrreihige Epithel** des *Ductus epididymidis* reagierte geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=2,59; m=2,4; σ =1,2), gegen CK 7 (M=1,29; m=0,9; σ =1,11), CK 8 (M=0,65; m=0,65; σ =0,34) und CK 19 (M=1,26; m=0,9; σ =1,03). Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Keine Reaktion kann mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden. (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33). Das **Stratum basale** des **mehrreihigen Epithels** des *Ductus epididymidis* zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=3,49; m=3,8; σ =1,95). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=4,45; m=4,6; σ =0,63), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 7 (M=0,71; m=0,25; σ =1,03)

gezeigt werden. Die Verteilung des Reaktionsproduktes war diffus-intrazytoplasmatisch, teilweise apikal betont. Der Marker gegen CK 8 ($M=0,35$; $m=0,25$; $\sigma=0,38$) bzw. CK 13 ($M=0,72$; $m=0$; $\sigma=1,87$) zeigte in 50% bzw. 20% der Proben eine gering- bis teils hochgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

4.2.4.3 Vorsteherdrüse (*Glandula prostatica*)

Das Drüsenepithel der Vorsteherdrüse lässt sich in ein einreihiges, flaches Drüsenausführungsgangepithel, sowie ein hochprismatisches zweireihiges Drüsenepithel unterteilen. Die basale Schicht besteht aus Stammzellen. Weiterhin ist ein intraprostatitischer Teil der Harnröhre mit Urothel ausgekleidet (LIEBICH 2010).

Die **Epithelzellen** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,79$; $m=5,1$; $\sigma=2,01$). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=1,37$; $m=1$; $\sigma=1,03$), CK 8 ($M=3,23$; $m=3$; $\sigma=2,46$) und CK 19 ($M=3,36$; $m=3$; $\sigma=1,62$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.21.2; 3; 4; 8 Anh. S. 60 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Die **Stammzellen** reagierten mittel- bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7$; $m=6,5$; $\sigma=1,47$). Weiterhin konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=3,79$; $m=4$; $\sigma=1,19$) und CK 19 ($M=3,55$; $m=5$; $\sigma=1,88$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=2,4$; $m=1$; $\sigma=2,31$) und CK 13 ($M=2,93$; $m=3,4$; $\sigma=1,73$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 20 ($M=0,07$; $m=0,03$; $\sigma=0,11$) zeigte in 50 % der Proben in bis zu 10 % der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14 und 17 nachgewiesen werden.

(vgl. Abb. 9.5.21.2; 3; 4; 5; 8; 9 Anh. S. 60 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Die **duktalen Epithelzellen** zeigten eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,78$; $m=7,25$; $\sigma=1,59$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=5,16$; $m=5,05$; $\sigma=1,99$) und CK 19 ($M=5,4$; $m=5$; $\sigma=0,49$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=3,53$; $m=3,4$; $\sigma=2,27$), sowie eine dezent intensiv positive Reaktion gegen CK 14 ($M=0,67$; $m=0$; $\sigma=1,4$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,43$; $m=0$; $\sigma=0,74$) und CK 20 ($M=0,09$; $m=0$; $\sigma=0,12$) zeigte in 40% der Proben in bis zu 50% bzw. 10 % der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 17 gezeigt werden. (vgl. Abb. 9.5.21.2; 3; 4; 5; 6; 8; 9 Anh. S. 60 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Das **Urothel** reagierte (basal/superfizial) mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,98/6,98$; $m=6,6/6,6$; $\sigma=1,5/1,5$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,24/4,56$; $m=5/5$; $\sigma=0,59/0,83$) und basal CK 13 ($M=4/0,44$; $m=4,8/0$; $\sigma=1,64/0,86$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=2,28/3,07$; $m=1/2,7$; $\sigma=2,54/2,42$) und CK 8 ($M=1,12/0,73$; $m=0,5/0,5$; $\sigma=1,52/0,88$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch. Der Marker gegen CK 20 ($M=0,06$; $m=0$; $\sigma=0,16$) zeigte basal in 10 % der Proben in bis zu 10 % der Zellen eine mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14 und 17 nachgewiesen werden. (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

4.2.4.4 Männliches Glied (*Penis*)

Das männliche Glied weist zwei unterschiedliche Arten von Epithelien auf. Die äußere Oberfläche der *Pars libera penis* und der *Lamina interna des Praeputium penis* wird von einer Schleimhaut bedeckt, welche von einem mehrschichtig verhornten Plattenepithel gebildet wird. Der distale Teil der Harnröhre wird hingegen von einer Schleimhaut aus losem, unverhornten Übergangsepithel gebildet (SALOMON et al. 2005).

Die Präparate dieser Studie stammen alle aus dem Bereich der Harnröhrenmündung bis zum *Os penis*.

Das **Übergangsepithel** zeigte (basal/intermedial/superfizial) eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,19/4,84/5,74$; $m=5/5,1/5,5$; $\sigma=1,54/1,04/0,68$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 ($M=2,67/4,12/4,63$; $m=3/4,5/4,8$; $\sigma=1,97/1,84/2,2$) und CK 19 ($M=6,02/5,83/5,52$; $m=6/6/5,5$; $\sigma=0,8/0,78/0,97$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 14 ($M=3,01/0,23/0,13$; $m=3,2/0/0$; $\sigma=2,48/0,37/0,25$) und CK 17 ($M=0/3,33/0,32$; $m=0/3,4/0,2$; $\sigma=0/2,06/0,37$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich intrazellulär an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 7 ($M=0/0,29/0,64$; $m=0/0/0$; $\sigma=0/0,56/0,88$) und CK 8 ($M=0/0/0,15$; $m=0/0/0$; $\sigma=0/0/0,33$) zeigte in einer Probe in bis zu 50% der Zellen eine mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.22.2; 5; 6; 7; 8 Anh. S. 61 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

Das **Epithel** der Schleimhaut der *Pars libera penis* und *Lamina interna des Praeputium penis* reagierte (basal/intermedial/superfizial) gering- bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,62/1,81/8,8$; $m=1,7/1,8/8,75$; $\sigma=0,8/0,68/0,33$). Weiterhin konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 ($M=1,26/1,22/4,93$; $m=0,9/0,88/5,1$; $\sigma=1,06/0,99/2,54$), sowie gegen CK 14 ($M=4,16/0,03/1,48$; $m=3,85/0/0,4$; $\sigma=1,44/0,09/2,47$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-

intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.22.2; 5; 6 Anh. S. 61 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 33).

4.2.5 Weibliches Genitale

4.2.5.1 Eierstock (*Ovar*)

Der Eierstock wird von einem isoprismatischen Mesothel (somatisches Plattenepithel) bedeckt (LIEBICH 2010). Die Oozyte wird während ihres Reifungsprozesses von einem anfangs einschichtigen Plattenepithel (Follikelepithel) umgeben, welches sich im reifen Stadium (Graaf'scher Follikel) zu einem fünfschichtigen isoprismatischen Epithel entwickelt hat. Diese Epithelzellen werden nach dem Eisprung zu Granulosazellen umdifferenziert, während sich in der bindegewebigen Hülle eine epithelähnliche Zellpopulation zur Theka interna ausbildet (LIEBICH 2010).

Das **somatische Plattenepithel** zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,13$; $m=6,5$; $\sigma=2,52$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,08$; $m=6$; $\sigma=1,82$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=2,83$; $m=1$; $\sigma=3,47$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 8 ($M=0,59$; $m=0,1$; $\sigma=0,96$) und CK 14 ($M=0,56$; $m=0$; $\sigma=1,57$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär an die Zytoplasmamembran angelagert (CK19). Der Marker gegen CK 13 ($M=0,11$; $m=0$; $\sigma=0,31$) zeigte in einer Probe eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.23.2; 3; 4; 6; 8 Anh. S. 62 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

Das **Follikelepithel** reagierte mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,52$; $m=6$; $\sigma=1,88$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=6,41$; $m=6$; $\sigma=1,27$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=2,05$; $m=2,2$; $\sigma=1,42$) und CK 13 ($M=0,74$; $m=0,8$; $\sigma=0,65$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 7 ($M=1,63$; $m=0$; $\sigma=2,83$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.23.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 62 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34). **Theka Interna-** und **Granulosazellen**, sowie das **Rete ovarii** zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern (vgl. Abb. 9.5.23.1-9 Anh. S. 62 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

4.2.5.2 Eileiter (*Salpinx*)

Der Eileiter trägt ein einschichtiges, iso- bis hochprismatisches, zilientragendes Epithel, welches dem Transport und der Ernährung der Eizelle dient. Er folgt dem histologischen Grundaufbau

eines häutig-muskulösen Schlauches (*Tunica mucosa*, *T. muscularis*, *T. serosa*). (SALOMON et al. 2005)

Das **Salpinxepithel** zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,17$; $m=5,1$; $\sigma=1,94$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=4,69$; $m=5$; $\sigma=2,84$) und CK 19 ($M=6,67$; $m=6$; $\sigma=1,31$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=2,44$; $m=1,3$; $\sigma=2,33$) und CK 13 ($M=0,53$; $m=0,6$; $\sigma=0,37$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Die Marker gegen CK 14 ($M=0,01$; $m=0$; $\sigma=0,03$) und CK 20 ($M=0,06$; $m=0$; $\sigma=0,16$) zeigten in jeweils einer Probe in bis zu 50% der Zellen eine intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 17 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.24.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 63 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

4.2.5.3 Gebärmutter (*Uterus*)

Der Uterus ist ein häutig-muskulöser Schlauch. Er wird mit einem einschichtigen, hochprismatischen Epithel ausgekleidet. In der Lamina propria mucosae sind beim Hund die Uterindrüsen mit ihrem einschichtigen Epithel diffus verteilt. Diese werden nicht von einer Schicht Myoepithelien gesäumt (SALOMON et al. 2005).

Das **Epithel des Endometriums** zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,08$; $m=5$; $\sigma=2,16$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,88$; $m=5,5$; $\sigma=2,05$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=3,25$; $m=1,65$; $\sigma=3,14$) gezeigt werden. Der Marker gegen CK 8 ($M=0,9$; $m=0$; $\sigma=1,56$) zeigte in 50 % der Proben eine gering bis teils hochgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.25.2; 3; 4; 8 Anh. S. 64 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

Die **Uterindrüsen** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,64$; $m=5,5$; $\sigma=1,75$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,06$; $m=5$; $\sigma=1,6$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=3,32$; $m=3,05$; $\sigma=2,6$) und CK 8 ($M=2,2$; $m=1,4$; $\sigma=2,03$) gezeigt werden. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,49$; $m=0,5$; $\sigma=0,46$) zeigte in 50% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine gering- bis teils mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.25.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 64 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34). Die intrazelluläre Verteilung des Reaktionsproduktes im Epithel des Endometriums und der Uterindrüsen war membranös, teils luminal betont. Es wurden alle zyklusabhängigen Funktionszustände des Uterus untersucht. Dabei waren alle Zyklusphasen unter den Proben gleichmäßig vertreten. Es konnte keine zyklusabhängige Schwankung in den Reaktionen festgestellt werden.

4.2.5.4 Gebärmutterhals (*Cervix uteri*)

Der Gebärmutterhals bildet den Übergang zwischen Vagina und Uterus. Sein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel bildet die squamoprismatische Junktion zum einschichtigen, hochprismatischen Epithel des Uterus (SALOMON et al. 2005; LIEBICH 2010). Das Epithel bildet zwei Schichten, das *Stratum basale* und das *Stratum suprabasale*.

Das ***Stratum basale*** des **Übergangsepithels** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=3; m=3; σ =2). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 (M=6,25; m=6,25; σ =1,25) und CK 19 (M=6,3; m=6,3; σ =1,2), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 (M=1,95; m=1,95; σ =0,95) gesehen werden. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 nachgewiesen werden. Die Zellen des ***Stratum suprabasale*** des **Übergangsepithels** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=6,75; m=6,75; σ =0,75). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 17 (M=6,25; m=6,25; σ =1,25) und CK 19 (M=6,3; m=6,3; σ =1,2), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 (M=2,95; m=2,95; σ =0,05) gesehen werden. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 14 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.26.2; 5; 6; 7; 8 Anh. S. 65 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34). Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär der Zytoplasmamembran angelagert (AE1/AE3, CK 17 und CK 19).

4.2.5.5 Scheide (*Vagina*)

Das Epithel der Vagina wird durch ein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel gebildet, welches sich in seiner Morphologie durch deutlich abgeflachte Zellen mit Verhornungstendenz (LIEBICH 2010) im *Stratum superficiale* deutlich von dem Übergangsepithel der Cervix uteri unterscheidet. In der *Lamina propria* finden sich die *Glandulae vestibulares minores*.

Das **Epithel** zeigte (basal/intermediär/superfizial) eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=4,33/4,83/9; m=5/5,5/9; σ =0,94/1,31/0,41). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 (M=0,33/3,4/6,17; m=0/4,2/5; σ =0,47/1,73/1,65) und basal CK 14 (M=6/0,12/0; m=8,5/0/0; σ =3,89/0,16/0), sowie suprabasal eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 17 (M=0/2,73/1,5; m=0/3/0; σ =0/1,56/2,12) und CK 19 (M=0,13/1/2,27; m=0,1/0,8/2; σ =0,12/0,36/1,16) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.27.2; 5; 6; 7; 8 Anh. S. 66 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

Die ***Glandulae vestibulares minores*** zeigten eine mit Schweißdrüsen identische Reaktion (vgl. S. 54). Da sie nur in einer Probe vertreten waren, werden sie hier nicht näher beschrieben.

4.2.6 Haut und Anhangsorgane

4.2.6.1 Haut (*Integumentum commune*)

Die Haut kann in die äußere Schicht (Epidermis), die mittlere Schicht (Dermis) und die Verbindungsschicht (Subkutis) unterteilt werden. Die Epidermis wird von einem mehrschichtigen, verhornten, kutanen Plattenepithel gebildet. In der Dermis finden sich die Haare mit ihren Haarwurzeln und begleitenden Bündeln an Talg- und Schweißdrüsen. (SALOMON et al. 2005). In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Hautareale getrennt untersucht (Augenlid, Mamma, Perianalregion, Wange)

Das **kutane Plattenepithel** zeigte (basal/intermedial/superfizial) eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,64/1,96/1,96$; $m=2,23/1,5/1,5$; $\sigma=1,9/1,29/1,29$). Des Weiteren konnte eine basal hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,58/0,72/0$; $m=8,44/0/0$; $\sigma=2,5/1,5/0$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,89/0/0$; $m=0,83/0/0$; $\sigma=0,53/0/0$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 8 ($M=0/0,06/0$; $m=0/0/0$; $\sigma=0/0,16/0$) zeigt in 10% der Proben in bis zu 80% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 17, 19 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.28.2; 5; 6 Anh. S. 67 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

Die **Schweißdrüsen** und deren **Ausführungsgänge** reagierten mittel- bis hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=6,99$; $m=7,08$; $\sigma=1,86$), dem Marker gegen CK 7 ($M=6,52$; $m=6,56$; $\sigma=1,36$) und CK 19 ($M=7,39$; $m=7,5$; $\sigma=1,43$). Weiterhin konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=3,12$; $m=3,21$; $\sigma=1,61$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich intrazellulär an die Zytoplasmamembran an. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,02$; $m=0$; $\sigma=0,06$) zeigte in 10% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 gezeigt werden (vgl.

Abb. 9.5.28.2; 3; 4; 8 Anh. S. 67 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34). Das **Myoepithel** der **Schweißdrüsen** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,36$; $m=0,91$; $\sigma=1$), sowie gegen CK 19 ($M=0,67$; $m=0,6$; $\sigma=0,6$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,28$; $m=8,06$; $\sigma=2,35$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.28.2; 6; 8 Anh. S. 67 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

Die **Talgdrüsen** und ihre basalen Stammzellen reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,07/2,15$; $m=0,85/2$; $\sigma=0,7/1,25$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=8,11/8,17$; $m=8,94/8,94$; $\sigma=2,43/2,49$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 8 ($M=0,01/0,04$; $m=0/0$;

$\sigma=0,02/0,08$) und CK 13 ($M=0,17/0,24$; $m=0,1/0,18$; $\sigma=0,2/0,23$) nachgewiesen werden. Die Reaktion wurde durch die Lipideinlagerungen an die Zellperipherie verdrängt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 17, 19 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.28.2; 4; 5; 6 Anh. S. 67 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34).

Die **basalen Anteile** der **Haarfollikel** zeigten eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,86$; $m=3,9$; $\sigma=1,51$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,71$; $m=8,47$; $\sigma=2,4$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=3,18$; $m=3,1$; $\sigma=1,62$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 19 ($M=0,35$; $m=0,29$; $\sigma=0,38$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär der Zytoplasmamembran angelagert (CK 19 und AE1/AE3). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gesehen werden. Die **superfiziellen Anteile** der **Haarfollikel** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,6$; $m=5,81$; $\sigma=1,82$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,46$; $m=8,41$; $\sigma=2,66$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=1,41$; $m=1,43$; $\sigma=0,96$) und CK 19 ($M=1,54$; $m=1,36$; $\sigma=1,11$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.28.2; 5; 6; 8 Anh. S. 67 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 34). Es konnten keine Unterschiede im Verteilungsmuster, der Intensität, sowie der Qualität der Reaktion zwischen den untersuchten Lokalisationen (Augenlid, Mamma, Perianalregion, Wange) festgestellt werden.

4.2.6.2 Augenlid (*Palpebra superior*)

Das Augenlid weist auf der Hinterfläche (*Facies posterior palpebrarum*) zwei in ihren Zytokeratinexpressionsmustern und hinsichtlich der Mikroanatomie unterschiedliche Epithelarten auf. Die *Conjunctiva palpebrarum* mit ihrem schleimhautähnlichen, unverhornten Plattenepithel (Übergangsepithel) und die *Conjunctiva fornicis*, mit einem mehrschichtig hochprismatischen Plattenepithel (LIEBICH 2010). Jene die Vorderseite des Lides bedeckende zarte Haut (verhorntes/kutanes Plattenepithel) wird gesondert im Kapitel ‚Haut‘ beschrieben. (s. Kap. 4.2.6.1 S. 54). In die Lidplatte (*Tarsus superior*) sind modifizierten Talgdrüsen (Meibom-Drüsen) und die apokrinen Schweißdrüsen (Moll-Drüsen) eingelassenen. (SALOMON et al. 2005)

Das **Stratum basale** der ***Conjunctiva palpebrarum*** reagierte mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,55$; $m=4,2$; $\sigma=2,14$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,61$; $m=7,5$; $\sigma=1,07$) und eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=1,13$; $m=0,55$; $\sigma=1,24$), sowie CK 19 ($M=2,56$; $m=0,5$; $\sigma=2,78$) gezeigt werden. Die Marker gegen CK 7, 8, 17 und 20 zeigten keine Reaktion (vgl. Abb. 9.5.29.2; 5; 6; 8 Anh. S. 68 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **suprabasalen**

Epithelschichten der *Conjunctiva palpebrarum* zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,05$; $m=4,2$; $\sigma=2,65$). Des Weiteren konnte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=3,57$; $m=4$; $\sigma=2,81$) und CK 19 ($M=3,5$; $m=5$; $\sigma=2,43$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=1,89$; $m=1,75$; $\sigma=1,53$) nachgewiesen werden. Der Marker gegen CK 17 ($M=0,73$; $m=0$; $\sigma=1,09$) zeigte in 40% der Proben eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Das Reaktionsprodukt war in allen Schichten diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.29.2; 5; 6; 7; 8 Anh. S. 68 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Die Epithelzellen des **Stratum basale** der *Conjunctiva fornicis* zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,81$; $m=5,35$; $\sigma=2,59$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=4,84$; $m=6$; $\sigma=3,07$), sowie eine geringgradig intensive Reaktion gegen CK 13 ($M=2,39$; $m=2$; $\sigma=1,39$) und CK 19 ($M=2,58$; $m=1,8$; $\sigma=2,16$) gezeigt werden. Der Marker gegen CK 8 ($M=0,09$; $m=0$; $\sigma=0,17$) zeigte in 20 % der Proben in bis zu 50% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär der Zytoplasmamembran angelagert (CK 19). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 17 und 20 gesehen werden. Das **Stratum suprabasale** der *Conjunctiva fornicis* reagierte mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,01$; $m=5,15$; $\sigma=2,11$). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,82$; $m=5$; $\sigma=1,58$) und eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=1,41$; $m=0,15$; $\sigma=1,91$) und CK 17 ($M=2,43$; $m=1,7$; $\sigma=1,99$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt, teils intrazellulär der Zytoplasmamembran angelagert (CK 19). Die Marker gegen CK 7, 8, 14 und 20 zeigten keine Reaktion (vgl. Abb. 9.5.29.2; 5; 6; 7; 8 Anh. S. 68 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **Becherzellen** der *Conjunctiva fornicis* zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,55$; $m=5,85$; $\sigma=2,02$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,36$; $m=5$; $\sigma=1,96$) nachgewiesen werden. Der Marker gegen CK 13 ($M=0,19$; $m=0$; $\sigma=0,24$) zeigte in 30% der Proben eine in 50% der Zellen geringgradig intensiv positive Reaktion. Das intrazytoplasmatische Reaktionsprodukt wurde durch die Schleimvakuole in die Zellperipherie verdrängt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 14, 17 und 20 gesehen werden. (vgl. Abb. 9.5.29.2; 5; 8 Anh. S. 68 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Die Zellen der **Meibom-Drüsen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2$; $m=1,4$; $\sigma=1,41$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,5$; $m=8$; $\sigma=2,53$) gezeigt werden. Die Marker gegen CK 8 ($M=0,23$; $m=0,2$; $\sigma=0,21$) und CK 13 ($M=0,29$; $m=0,2$; $\sigma=0,33$) zeigten in 50 % der Proben in bis zu 50% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Die Reaktion wurde mit zu-

nehmendem Lipidgehalt an die Zellperipherie verdrängt. Die **basalen Stammzelllager** der **Meibom-Drüsen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,17$; $m=1$; $\sigma=1,76$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,6$; $m=8,25$; $\sigma=2,42$) beobachtet werden. Die Marker gegen CK 8 ($M=0,28$; $m=0,24$; $\sigma=0,28$) und CK 13 ($M=0,29$; $m=0,2$; $\sigma=0,33$) zeigten in 70 % der Proben in bis zu 80% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Die Zellen der **Meibom-Drüsen-Ausführungsgänge** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,14$; $m=3$; $\sigma=1,99$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,6$; $m=8,25$; $\sigma=2,42$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=0,51$; $m=0,5$; $\sigma=0,31$) gesehen werden. Der Marker gegen CK 8 ($M=0,1$; $m=0$; $\sigma=0,18$) zeigte in 20% der Proben in bis zu 50% der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Alle Teile der Meibom-Drüsen zeigten keine Reaktion mit den Markern gegen CK 7, 17 19 und 20 (vgl. Abb. 9.5.29.2; 4; 5; 6 Anh. S. 68 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Die **Drüsenepithelien** der **Moll-Drüsen** gehören ihrem Aufbau nach zu den Schweißdrüsen. Ihre Reaktionsintensität und -qualität ist identisch mit denen der Haut auf der Oberseite des Lides und wird in diesem Abschnitt mit betrachtet (vgl. Kap. 4.2.6.1 S. 53).

4.2.6.3 Ceruminaldrüsen (*Glandulae ceruminosae*)

Die Ohrschmalzdrüsen des Hundes bestehen überwiegend aus Talgdrüsen. Daneben finden sich begleitend kleine Lager an Schweißdrüsen (Nebendrüsen). Die basale Schicht der Talgkolben wird durch kubische, teilungsfähige Stammzellen gebildet, welche kein lipidhaltiges Sekret einlagern. Den Ceruminaldrüsen fehlen die Myoepithelien. Die Drüsenzellen lagern Lipide ein und werden luminal im Ganzen abgegeben. Die Schweißdrüsen besitzen basal eine Schicht Myoepithelien und sezernieren ihr Sekret apokrin und ekkrin (LIEBICH 2010).

Die **Drüsenzellen** der **Talgdrüsen** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,63$; $m=1$; $\sigma=1,32$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=8,35$; $m=8,75$; $\sigma=1,38$) nachgewiesen werden. Der Marker gegen CK 8 zeigte in 10 % der Proben in 50 % der Zellen eine geringgradig intensiv positive Reaktion ($M=0,05$; $m=0$; $\sigma=0,15$). In 20 bis 80 % der Zellen zeigte der Marker gegen CK 13 eine geringgradig intensiv positive Reaktion ($M=0,34$; $m=0,3$; $\sigma=0,16$). Die **Talgdrüsenstammzellen** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,14$; $m=5$; $\sigma=2,53$). Weiterhin zeigten sie eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=8,35$; $m=8,75$; $\sigma=1,38$). Der Marker gegen CK 8 ($M=0,2$; $m=0$; $\sigma=0,31$) reagierte in 30 % der Proben in bis zu 80 % der Zellen geringgradig intensiv positiv, des Weiteren reagieren 40% der Proben geringgradig bis mittelgradig intensiv positiv mit dem Mar-

ker gegen CK 13 ($M=0,22$; $m=0$; $\sigma=0,33$). Das Reaktionsprodukt war in den Stammzellen diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und wurde mit zunehmendem Lipidgehalt der reifenden Talgdrüsenzellen an die Zellperipherie verdrängt. Die Marker gegen CK 7, 17, 19 und 20 reagierten weder mit den Stammzellen noch mit den ausgereiften Talgdrüsenzellen (vgl. Abb. 9.5.30.2; 4; 5; 6 Anh. S. 69 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Die **Drüsenepithelien** der **Schweißdrüsen** zeigten eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=7,12$; $m=8$; $\sigma=2,42$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=7,96$; $m=8$; $\sigma=1,43$), eine mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=5,95$; $m=5,5$; $\sigma=0,96$) und eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=3,84$; $m=4,2$; $\sigma=2,22$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt und lagert sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an. Die Marker gegen CK 13, 14, 17 und 20 zeigten keine Reaktion mit den Nebendrüsen (vgl. Abb. 9.5.30.2; 3; 4; 8 Anh. S. 69 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **Myoepithelien** der **Schweißdrüsen** reagierten gering- bis mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,33$; $m=4$; $\sigma=1,81$). Weiterhin zeigten sie eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,89$; $m=7,25$; $\sigma=1,15$) und eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=2,08$; $m=1,4$; $\sigma=1,62$). Der Marker gegen CK 13 ($M=0,22$; $m=0$; $\sigma=0,35$) reagierte in 30% der Proben in bis zu 100% der Zellen geringgradig intensiv positiv. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 beobachtet werden (vgl. Abb. 9.5.30.2; 5; 6; 8 Anh. S. 69 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

4.2.6.4 Milchdrüse (Mamma)

Die Milchdrüse ist eine modifizierte apokrine Schweißdrüse. Ihre in Alveolen und Gängen angeordneten Drüsenzellen sind von einer Lage myoepithelialer Zellen unterlegt. Das verzweigte Gangsystem mündet in großen Ausführungsgängen mit zweischichtigem Epithel (LIEBICH 2010).

Das **milchbildende Epithel** der **Alveolen** und **Ductuli** zeigte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=6,83$; $m=7,5$; $\sigma=1,77$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit den Marker gegen CK 7 ($M=5,13$; $m=6,38$; $\sigma=2,84$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=2,98$; $m=2,75$; $\sigma=1,61$) und eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=7,8$; $m=8$; $\sigma=0,81$) nachgewiesen werden. Die Verteilung der Reaktion war immer membranös. 30 % der Proben zeigten in bis zu 50 % der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 ($M=0,33$; $m=0$; $\sigma=0,56$). Die Marker gegen CK 14, 17 und 20 zeigten keine Reaktion mit dem Epithel (vgl. Abb. 9.5.31.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 70 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **myoepithelialen Zellen** zeigten eine gering-

gradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=2,92$; $m=3$; $\sigma=1,57$). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit den Marker gegen CK 13 ($M=0,82$; $m=0,4$; $\sigma=0,92$) und eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=5,95$; $m=6,5$; $\sigma=2,41$) gesehen werden, wobei der Marker gegen CK 13 nur in 80 % der Proben eine intensiv positive Reaktion zeigte. Die Verteilung der Reaktion war immer diffus-intrazytoplasmatisch. Die Marker gegen CK 7, 8, 17, 19 und 20 zeigten keine Reaktion mit dem Myoepithel (vgl. Abb. 9.5.31.2; 5; 6 Anh. S. 70 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Das **luminale Epithel der Ausführungsgänge** zeigte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=7,76$; $m=7,55$; $\sigma=1,21$). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit den Markern gegen CK 8 ($M=3,66$; $m=3,8$; $\sigma=2,03$) und CK 13 ($M=1,67$; $m=1,5$; $\sigma=1,36$), sowie eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=5,99$; $m=7,5$; $\sigma=2,5$) und eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=8,5$; $m=8,5$; $\sigma=0,39$) gezeigt werden. Jeweils ein Individuum zeigte keine Reaktion mit den Markern gegen CK 8 und CK 13 (negativer Ausreißer). Die Verteilung der Reaktion der Marker gegen CK 8 und CK 13 ist membranös, mit einem dezent diffus-intrazytoplasmatischen Anteil. Die Marker gegen CK 14, 17 und 20 zeigten keine Reaktion mit dem Epithel (vgl. Abb. 9.5.31.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 70 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Das **basale Epithel der Ausführungsgänge** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=3,42$; $m=2,6$; $\sigma=2,71$). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit den Marker gegen CK 13 ($M=0,85$; $m=0,8$; $\sigma=0,56$), sowie eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,4$; $m=8$; $\sigma=2,36$) gesehen werden. Ein Individuum zeigte keine Reaktion mit dem Marker gegen CK 13. 40 % der Proben reagieren in bis zu 20 % der Zellen gering- bis mittelgradig intensiv positiv gegen CK 8 ($M=0,14$; $m=0$; $\sigma=0,22$). Die Verteilung des Reaktionsproduktes war immer diffus-intrazytoplasmatisch. Die Marker gegen CK 7, 17, 19 und 20 zeigten keine Reaktion mit dem basalen Epithel der Ausführungsgänge. (vgl. Abb. 9.5.31.2; 4; 5; 6 Anh. S. 70 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

4.2.7 Lymphatische Organe

4.2.7.1 Thymus

Der Thymus gehört zu den primären lymphatischen Organen. Er gliedert sich in einen Rinden- und einen Markbereich. Sein retikulär-epitheliales Grundgerüst entsteht aus dem Epithel der dritten Schlundtasche. Aus Zellgruppen medullärer Epithelzellen bilden sich die zur Verhornung neigenden Hassall-Körperchen. Bei jung-adulten Tieren kann zusätzlich ein Ausführungsgangsystem mit zweischichtiger Epithelauskleidung gefunden werden (LIEBICH 2010).

Kortikale Epithelzellen zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion ($M=2,85$; $m=3$; $\sigma=2,11$) mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3. Weiterhin zeigten 67% der Hunde eine im Mittel/Median geringgradig intensive Reaktion mit dem Marker gegen CK8 ($M=1,65$; $m=1$; $\sigma=1,7$), sowie eine geringgradig positive Reaktion ($M=3,52$; $m=3$; $\sigma=2,86$) mit dem Marker gegen CK 19, wobei 2 Hunde mit diesem Marker nicht reaktiv waren. Keine Reaktion in den kortikalen Epithelzellen konnte mit den Antikörpern gegen CK 7, 13, 14, 17, und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.32.2; 4; 8 Anh. S. 71 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Medulläre Epithelzellen zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=0,94$; $m=0,8$; $\sigma=0,79$), ein Individuum zeigte keine Reaktion mit diesem Marker. Es wird auch eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=8,11$; $m=9$; $\sigma=2,53$) festgestellt. Weiterhin konnte bei 80% der Proben eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 gesehen werden ($M=2,3$; $m=1$; $\sigma=2,78$). In den Proben konnte keine Reaktion der Marker gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.32.2; 6; 8 Anh. S. 71 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Die **Hassall-Körperchen** zeigten eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=7,36$; $m=4,8$; $\sigma=7,87$), sowie eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,6$; $m=4,65$; $\sigma=2,27$). In 90 % der Proben konnte im Mittel eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 gesehen werden ($M=5,68$; $m=8,25$; $\sigma=3,71$). Des Weiteren zeigten 50% der Hunde eine im Mittel geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 ($M=1,37$; $m=0,5$; $\sigma=1,71$). Alle anderen verwendeten Marker (CK 7, 8, 17 und 20) zeigten keine Reaktion (vgl. Abb. 9.5.32.2; 5; 6; 8 Anh. S. 71 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die Verteilung des Reaktionsproduktes in kortikalen und medullären Epithelzellen, sowie Hassall-Körperchen war immer diffus-intrazytoplasmatisch.

Die **luminale Schicht der Ausführungsgänge** zeigte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=5,06$; $m=3,8$; $\sigma=2,41$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 ($M=3,61$; $m=3,5$; $\sigma=2,32$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=3,25$; $m=3,5$; $\sigma=2,08$) und eine hochgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 19 ($M=7,16$; $m=7,5$; $\sigma=1,03$). Ein Individuum reagierte nicht mit dem Marker gegen CK 8. 30% der Proben reagieren fokal in den Geweben in bis zu 30% der Zellpopulation gering- bis mittelgradig intensiv positiv mit dem Marker gegen CK 13. Die Verteilung des Reaktionsproduktes war membranös bis diffus-intrazytoplasmatisch mit Ausnahme des Markers gegen CK 8, welcher eine apikale Akzentuierung der Reaktion zeigte. Die Marker gegen CK 14, 17 und 20 zeigten keine Reaktion im luminalen Epithel der Ausführungsgänge (vgl. Abb. 9.5.32.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 71 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **basale Epithelzellschicht der Ausführungsgänge** zeigte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=4$; $m=3,8$; $\sigma=2,24$). Weiterhin

konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=6,88$; $m=8,25$; $\sigma=2,92$) und CK 19 ($M=6,75$; $m=7,25$; $\sigma=1,28$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 verzeichnet werden ($M=2,77$; $m=3$; $\sigma=1,17$). Die Verteilung der Reaktion war diffus-intrazytoplasmatisch, wobei die Marker gegen CK 19 und der Multizytokeratinmarker eine membranöse Akzentuierung zeigten. Die Marker gegen CK 7, 8, 17, und 20 zeigten hingegen keine Reaktion in diesen Zellen (vgl. Abb. 9.5.32.2; 5; 6; 8 Anh. S. 71 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

4.2.7.2 Milz (*Lien*)

Die Milz gehört zu den sekundären lymphatischen Organen und ist aus der weißen Milzpulpa (lymphoretikuläres Gewebe) und der roten Milzpulpa (offener Blutkreislauf) aufgebaut. Die Milz besitzt eine Hülle aus Mesothel (SALOMON et al. 2005). Die Bestandteile der weißen, wie auch roten Milzpulpa zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern (vgl. Abb. 9.5.33.1-9 Anh. S. 72 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

4.2.7.3 Gaumenmandel (*Tonsilla palatina*)

Die Gaumenmandel gehört zu den sekundären lymphatischen Organen und setzt sich aus zwei Organteilen zusammen. Der Speicheldrüsenanteil wird von einem mehrschichtigen, mukosalen Plattenepithel mit Verhornungstendenz bedeckt und besteht aus gemischten Drüsen, wohingegen der lymphoretikuläre Teil von einem aufgelockerten, einschichtigen Plattenepithel bedeckt wird (LIEBICH 2010).

Das **mukosale Plattenepithel** (superfizial/intermediär/basal) zeigte eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,71/3,41/5,61$; $m=3,45/3,2/6,3$; $\sigma=2,29/1,6/2,3$). Des Weiteren konnte eine basal hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,2/0,23/0,11$; $m=8,63/0/0$; $\sigma=2,75/0,45/0,32$), eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 13 ($M=1,05/1,18/2,23$; $m=0,9/1/2,65$; $\sigma=0,6/0,61/1,13$), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 19 ($M=0,63/0,67/0,8$; $m=0/0/0$; $\sigma=1,05/1,08/1,24$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.34.2; 5; 6; 8 Anh. S. 73 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Die **serösen Drüsenzotten** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=3,32$; $m=3,4$; $\sigma=1,35$) und dem Marker gegen CK 8 ($M=2,68$; $m=0,5$; $\sigma=3,02$). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=5,72$; $m=5$; $\sigma=1,23$), sowie eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 7 ($M=4,6$; $m=3$; $\sigma=1,98$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion kann mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.34.2; 3; 4; 8 Anh. S. 73 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **mukösen**

Drüsenazini reagierten nicht mit dem Multizytokeratinmarker. Trotzdem konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=4,48$; $m=5$; $\sigma=2,71$) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war membranös verteilt. Keine Reaktion kann mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.34.8 Anh. S. 73 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **serösen Drüsenteile der mukösen Drüsenazini (Gianuzzi-Halbmonde)** reagierten mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=4,11$; $m=4$; $\sigma=1,76$), mit dem Marker gegen CK 7 ($M=4$; $m=4$; $\sigma=2,36$) und CK 19 ($M=5,05$; $m=5$; $\sigma=1,45$). Weiterhin konnte eine dezent positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 8 ($M=1,37$; $m=0,35$; $\sigma=1,88$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl.

Abb. 9.5.34.2; 3; 4; 8 Anh. S. 73 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **Drüsenausführungsgänge** zeigten eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,77$; $m=6,25$; $\sigma=2,22$) und gegen CK 7 ($M=4,13$; $m=4,4$; $\sigma=2,25$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 ($M=8,15$; $m=8$; $\sigma=0,32$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 8 ($M=1,96$; $m=0,8$; $\sigma=2,22$) und CK 13 ($M=2,14$; $m=1,6$; $\sigma=1,72$) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.34.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 73 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **Myoepithelien der Drüsenzellen (serös/mukös)** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=1,4/1,17$; $m=1/1$; $\sigma=0,95/0,94$), sowie gegen CK 19 ($M=0,96/2,75$; $m=0,8/2,4$; $\sigma=1,1/2,32$). Weiterhin wurde eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,57/5,25$; $m=8,5/5$; $\sigma=2,72/2,7$) gesehen. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb. 9.5.34.2; 6; 8 Anh. S. 73 u.

Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **Myoepithelien der Ausführungsgänge** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker ($M=2,62$; $m=2,8$; $\sigma=1,83$), sowie gegen CK 13 ($M=2,52$; $m=2$; $\sigma=1,68$) und CK 19 ($M=1,62$; $m=0,55$; $\sigma=2,23$). Des Weiteren konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,9$; $m=8,5$; $\sigma=2,5$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.34.2; 5; 6; 8 Anh. S. 73 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35).

Das **Epithel über dem Lymphgewebe** reagierte mittelgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker ($M=5,2$; $m=6,3$; $\sigma=2,22$). Weiterhin konnte eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 14 ($M=7,57$; $m=8,5$; $\sigma=2,72$), sowie eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 ($M=2,67$; $m=2,7$; $\sigma=0,81$) und CK 19 ($M=1,11$; $m=1,1$; $\sigma=0,61$) gesehen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 17 und 20 nachgewiesen werden (vgl. Abb.

9.5.34.2; 5; 6; 8 Anh. S. 73 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 35). Die **Retikulumzellen**, sowie die **dendritischen Zellen** im Lymphgewebe zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern.

4.2.8 Hormondrüsen (endokrine Drüsen)

4.2.8.1 Hirnanhangsdrüse (*Glandula pituitaria*)

Die Hirnanhangsdrüse besteht aus einem neurogenem Teil (Hypophysenhinterlappen) und einem epithelogenen Teil, embryonal aus der Ratke'schen Tasche entstehend (Adenohypophyse) (SALOMON et al. 2005).

Die Zellen der **Kolloidzystenwand** der *Pars intermedia* der **Adenohypophyse** zeigten eine hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=7,27; m=8; σ =2,16) und gegen CK 19 (M=7,45; m=7,5; σ =0,54). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 (M=3,7; m=3,8; σ =2,6) und CK 8 (M=2,05; m=1,6; σ =1,74) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an (teils apikal betont). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.35.2; 3; 4; 8 Anh. S. 74 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 36). Die Zellen der *Pars tuberalis* der **Adenohypophyse** reagierten hochgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=8,02; m=8,5; σ =1,73) und gegen CK 19 (M=8,23; m=8,5; σ =0,45). Des Weiteren konnte eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 (M=2,47; m=2; σ =2,56) und CK 8 (M=2,29; m=1,6; σ =2,2) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt lagerte sich intrazytoplasmatisch an die Zytoplasmamembran an (teils apikal betont). Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.35.2; 3; 4; 8 Anh. S. 74 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 36). Eine **sternförmige**, zwischen den Drüsenzellen gelegene **Zellpopulation** der **Adenohypophyse** (vermutlich **follikulostellare Zellen** neuroektodermalen Ursprungs) zeigte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=6,37; m=6,5; σ =1,72), s. Abb. 4.2. Des Weiteren konnte eine mittel- bis hochgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=6,82; m=7; σ =1,05) gezeigt werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Tab. 9.4.6 Anh. S. 36).

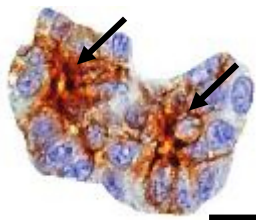


Abb. 4.2 (CK 19): zwei weitverzweigte, positive Sternzellen in der Adenohypophyse (Pfeile, Balken: 6 μ m)

Die **azidophilen-, basophilen-** wie auch die **chromophoben Zellen der Adenohypophyse** und die **Neurohypophyse** zeigten keine Reaktion mit den verwendeten Markern.

4.2.8.2 Nebenniere (*Glandula adrenalis*)

Die Nebenniere setzt sich aus einem äußeren Teil, der Rinde (Cortex), und einem inneren Teil, dem Mark (Medulla) zusammen. Beide Teile entwickeln sich embryonal aus zwei unterschiedlichen Strukturen (Coelom und Rumpfneuralleiste) (SALOMON et al. 2005). Die Nebenniere zeigte mit keinem der verwendeten Marker eine positive Reaktion (vgl. Abb. 9.5.36.1-9 Anh. S. 75 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 36).

4.2.8.3 Schilddrüse (*Glandula thyroidea*)

Die Follikel der Glandula thyroidea werden von einem einschichtigen, flachen bis hochprismatischen Epithel ausgekleidet. Zwischen den Follikeln finden sich weitere Hormon-produzierende C-Zellen (SALOMON et al. 2005).

Die **kubischen Follikelepithelzellen** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker (M=2,19; m=1,8; σ =1,05). Des Weiteren konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=4,4; m=4,5; σ =1,69) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 7 (M=0,11; m=0; σ =0,23) und CK 8 (M=0,3; m=0; σ =0,49) zeigte in 30% bzw. 50% der Proben in bis zu 30% bzw. 50% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 13, 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.37.2; 3; 4; 8 Anh. S. 76 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 36). Die **flachen bis isoprismatischen Follikelepithelzellen** reagierten geringgradig intensiv positiv mit dem Multizytokeratinmarker (M=2,67; m=2,3; σ =1,61). Weiterhin konnte eine mittelgradig intensiv positive Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (M=5,38; m=5,7; σ =1,42), sowie eine dezent positive Reaktion gegen CK 7 (M=0,97; m=0,18; σ =1,46) nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Der Marker gegen CK 8 (M=0,34; m=0,35; σ =0,32) und CK 13 (M=0,05; m=0; σ =0,09) zeigte in 60% bzw. 30% der Proben in bis zu 30 % bzw. 10% der Zellen eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 14, 17 und 20 gesehen werden (vgl. Abb. 9.5.37.2; 3; 4; 5; 8 Anh. S. 76 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 36). Die **C-Zellen** zeigten eine geringgradig intensiv positive Reaktion gegen CK 13 (M=0,8; m=0; σ =1,11) in 50% der Proben eine gering- bis mittelgradig intensiv positive Reaktion. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Keine Reaktion konnte mit den Markern gegen CK 7, 8, 14, 17, 19 und 20 gezeigt werden (vgl. Abb. 9.5.37.5 Anh. S. 76 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 36).

4.2.8.4 Nebenschilddrüse (*Glandula parathyroidea*)

Das Parenchym der Nebenschilddrüse enthält helle und dunkle Hauptzellen, sowie oxyphile Zellen (LIEBICH 2010). In allen Zellen des Parenchyms konnte keine Reaktion mit den verwendeten Markern gefunden werden (vgl. Abb. 9.5.38.1-9 Anh. S. 77 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 37).

4.2.9 Innere Oberflächen

4.2.9.1 Meningothel

Die Hirnhäute lassen sich in die Pachymeninx (*Dura mater encephali*) und die Leptomeninx einteilen, welche eine äußere (*Arachnoidea encephali*) und eine innere (*Pia mater encephali*) Schicht aufweist. Die fibroblastenähnlichen Arachnoidalzellen sind in der Lage, ein mit dem Mesothel vergleichbares Meningothel (Neurothel) zu bilden (LIEBICH 2010). Präparationsbedingt fehlte bei allen Präparaten in der vorliegenden Studie die Dura mater. Auch ließ sich in nur 30% der Fälle ein Meningothel auf der Arachnoidea nachweisen.

Das **Meningothel** reagierte positiv mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3 und dem Marker gegen CK 19 (vgl. Abb. 9.5.39.2; 8 Anh. S. 78 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 37). Die Reaktion beschränkte sich auf einzelne Zellverbände in drei Individuen. Eine solche positive Gewebereaktion war zur Quantifizierung mittels IRS nicht ausreichend. Ursache hierfür ist das präparationsbedingte, häufige Fehlen der entsprechenden Zellschicht in den Präparaten. Das Reaktionsprodukt war diffus-intrazytoplasmatisch verteilt. Im **Neuropil** und den **Neuronen bzw. den Nervenzellkörpern (Somata)** ließ sich mittels Multizytokeratinmarker AE1/AE3 ($M=0,51/0,69$; $m=0,35/0,3$; $\sigma=0,56/0,97$), gegen CK 8 ($M=0,85/0,86$; $m=0,95/0,5$; $\sigma=0,58/0,89$), gegen CK 13 ($M=0,3/0,97$; $m=0,15/0,95$; $\sigma=0,38/1,07$) und gegen CK 20 ($M=0,43/0,27$; $m=0,2/0$; $\sigma=0,56/0,36$) eine geringgradige Reaktion zeigen (vgl. Abb. 9.5.39.1-9 Anh. S. 78 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 37).

4.2.9.2 Plexus choroideus/Ependym

Die vier liquorgefüllten Hohlräume des Gehirns werden von einem einschichtigen, flachen bis isoprismatischen Epithel, dem Ependym, ausgekleidet. In bestimmten Bereichen (Dach dritter Ventrikel/Seitenventrikel) wird das Ependym aufgefaltet und von einem Kapillarnetz unterlegt. Der so entstehende Plexus choroideus bildet die Blut-Liquor-Schranke. (SALOMON et al. 2005).

Keiner der verwendeten Marker zeigte im **Epithel des Plexus choroideus** und im **Ependym** eine signifikante Reaktion. (vgl. Abb. 9.5.40.1-9 Anh. S. 79 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 37).

4.2.9.3 Serosa

Die Serosa wird von einem dünnen einschichtigen Plattenepithel aus Mesothelzellen gebildet (SALOMON et al. 2005).

Die organspezifische Verteilung der Reaktion des **Mesothels** wird in Tabelle 9.4.7 (s. Anh. S. 38) dargestellt. Die angegebenen Werte sind die Mittelwerte aller Proben (n=10) des jeweiligen Gewebes. Mesothelzellen reagierten mit den Markern gegen CK 19 in 7 % dezent, in 36% geringgradig und in 57% mittelgradig intensiv positiv in den untersuchten Geweben. Der Multizytokeratinmarker AE1/AE3 zeigte in 36% eine geringgradig, und in 64 % der Gewebe eine mittelgradig intensiv positive Reaktion. Der Antikörper gegen CK 7 reagierte in 64% dezent und in 36% geringgradig intensiv positiv in den untersuchten Geweben. Der Antikörper gegen CK 8 zeigte in 14,5% der Gewebe keine Reaktion, in 57% eine dezente und in 18,5% eine geringgradig intensiv positive Reaktion in den untersuchten Geweben. Die Marker gegen CK 13, 14, 17 und 20 zeigten keine Reaktion im Mesothel. Die Verteilung der Reaktion ist immer diffus-intrazytoplasmatisch. (vgl. Abb. 9.5.41.2; 3; 4; 8 Anh. S. 80 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 37).

4.2.9.4 Synovialmembran des Kniegelenkes (*Membrana synovialis genu*)

Die epithelartige innere Auskleidung einer *Articulatio synovialis* besteht aus den Synovialdeckzellen (SALOMON et al. 2005).

In den **synovialen Deckzellen** konnte mit keinem der verwendeten Marker (CK 7, 8, 13, 14, 17, 19, 20 und AE1/AE3) eine Reaktion nachgewiesen werden. (vgl. Abb. 9.5.42.1-9 Anh. S. 81 u. Tab. 9.4.6 Anh. S. 37).

4.3 Färbeintensität

In der aktuellen Arbeit wurde die Färbeintensität als relatives Maß für die gewebeunabhängige Reaktivität der einzelnen Hunde mit den verwendeten Markern eingeführt. Die statistische Auswertung der Färbeintensität erfolgt getrennt nach Markern als Säulendiagramm (s. Anh. S. 82-86 Abb. 9.6.1.1-8 und Abb. 9.6.2.1-8). In den Säulendiagrammen ist die erreichte Färbeintensität der einzelnen Hunde (Individuen) in allen Organen (s. Anh. S. 82 Abb. 9.6.1.1-8), sowie gruppiert nach Dauer der Formalinfixierung (s. Anh. S. 86 Abb. 9.6.2.1-8) dargestellt. Die blaue Säule zeigt jeweils die Spannbreite vom Minimum zum Maximum der Färbeintensität der Hunde. Der grüne Punkt markiert das jeweilige arithmetische Mittel.

Auswertung:

Im **Abb. 9.6.1.1** (s. Anh. S. 82) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem *Marker AE1/AE3* dargestellt. Gezeigt wird, dass die Mehrzahl der Individuen eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit demselben Marker zeigten. Die erreichten Mittelwerte in der Färbeintensität lagen bei allen Individuen über 50%. Dies zeigt eine generell gute Reaktivität des Markers (AE1/AE3) beim Hund, mit einer hohen individuellen

Schwankungsbreite. Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (**Abb. 9.6.2.1** s. Anh. S. 86) zeigten einen deutlichen Unterschied in Bezug auf die Mittelwerte zwischen der Gruppe (1d) und der Gruppe (3d). Dieser Unterschied war jedoch nicht mehr vorhanden, vergleicht man die Gruppe (1d) mit der Gruppe (länger als 3d) mit der längsten anzunehmenden Formalinfixierung, sowie mit dem Mittel aller Gruppenmittelwerte. Eine Abhängigkeit von der Formalinfixierdauer war bei dem Marker (AE1/AE3) daher nicht nachweisbar.

Im **Abb. 9.6.1.2** (s. Anh. S. 82) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem Marker gegen CK 7 (OV-TL 12/30) dargestellt. Für die Mehrzahl der Individuen konnte eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit dem gleichen Marker gesehen werden. Zwei Individuen zeigten eine deutlich geringere Reaktion (Max kleiner 75%), bei neun Individuen liegt der Mittelwert sogar unter 50%. Dies zeigt eine hohe individuelle Schwankungsbreite des Markers gegen CK 7 (OV-TL 12/30) beim Hund mit teilweise sehr geringer Reaktionsintensität einzelner Individuen. Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (**Abb. 9.6.2.2** s. Anh. S. 86) zeigte einen deutlichen, kontinuierlichen Abfall der mittleren Werte und der Maximalwerte der Färbeintensität bei ansteigender Fixierzeit. Dies legt einen kausalen Zusammenhang zwischen Dauer der Fixierung in Formalin und Färbeintensität bei dem Marker OV-TL 12/30 (CK 7) nahe.

Im **Abb. 9.6.1.3** (s. Anh. S. 83) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem Marker gegen CK 8 (NCL-CK8-TS1) dargestellt. Gezeigt wird, dass die Mehrzahl der Individuen eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit dem gleichen Marker zeigte. Die erreichten Mittelwerte in der Färbeintensität lagen bei zwei Drittel der Individuen zwischen 40-70%. Zwei Hunde zeigten eine unterdurchschnittliche Färbeintensität und ein Individuum eine überdurchschnittliche Färbeintensität. Es liegt eine hohe individuelle Schwankungsbreite des Markers gegen CK 8 (NCL-CK8-TS1) beim Hund vor. Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (**Abb. 9.6.2.3** s. Anh. S. 87) zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Gruppen (1d - länger als 3d). Mit zunehmender Formalinfixierdauer wurde eine geringere Schwankungsbreite der Mittelwerte der Individuen gesehen. Eine Abhängigkeit von der Formalinfixierdauer konnte bei diesem Marker gegen CK 8 (NCL-CK8-TS1) nicht gezeigt werden.

Im **Abb. 9.6.1.4** (s. Anh. S. 83) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem Marker gegen CK 13 (AE8) dargestellt. Gezeigt wurde, dass die Mehrzahl der Individuen eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit dem gleichen Marker erreicht. Die Mittelwerte in der Färbeintensität lagen bei den meisten Hunden zwischen 20-60%. Drei Hunde zeigten eine unterdurchschnittliche Färbeintensität und ein Individuum eine überdurchschnittliche Färbeintensität. Diese Ergebnisse legen eine hohe individuelle Schwan-

kungsbreite der Reaktion mit dem *Marker gegen CK 13 (AE8)* nahe. Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (Abb. 9.6.2.4 s. Anh.

S. 87) zeigte einen signifikanten Anstieg in den Mittelwerten, wie auch den erreichten Min-Max% - Werten der in den Gruppen enthaltenen Individuen mit zunehmender Dauer der Formalinfixierung. Eine negative Auswirkung auf die Färbeintensität in Abhängigkeit von der Formalinfixierdauer war bei diesem Marker gegen CK 13 (AE8) daher nicht vorhanden.

Im Abb. 9.6.1.5 (s. Anh. S. 84) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem *Marker gegen CK 14 (NCL-LL002)* dargestellt. Etwa zwei Drittel der Individuen wiesen eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit dem gleichen Marker auf. Fünf Individuen zeigten eine unterdurchschnittliche Reaktion (0-11%) und ein Individuum eine überdurchschnittliche Reaktion (95-100%). Die erreichten Mittelwerte in der Färbeintensität lagen bei der Mehrzahl der Individuen zwischen 60-90%. Die fünf Ausreißer zeigten geringere Werte (2-10%). Mit diesem Marker gegen CK 14 (NCL-LL002) kann beim Hund generell eine gute Reaktivität gezeigt werden, bei individuellen Schwankungen und gelegentlichen schlecht reagierenden Individuen. Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (Abb. 9.6.2.5 s. Anh. S. 88) zeigte keine Unterschiede in den Mittelwerten der Gruppen (1d - länger als 3d), sowie in den Schwankungsbreiten der Mittelwerte der Individuen. Eine Abhängigkeit von der Formalinfixierdauer war bei diesem Marker gegen CK 14 (NCL-LL002) nicht erkennbar.

Im Abb. 9.6.1.6 (s. Anh. S. 84) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem *Marker gegen CK 17 (E3)* dargestellt. Die Hälfte der Individuen zeigt eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit dem gleichen Marker. Sechs Individuen zeigten eine geringe Färbeintensität mit einem Maximum von unter 50%. Die erreichten Mittelwerte der Individuen in der Färbeintensität schwankten sehr stark (0-80%). Diese Ergebnisse legen eine hohe individuelle Schwankungsbreite der Reaktion mit dem Marker gegen CK 17 (E3) beim Hund nahe. Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (Abb. 9.6.2.6 s. Anh. S. 88) zeigte keine Unterschiede in den Mittelwerten der Gruppen (1d - länger als 3d) und eine vergleichbare Schwankungsbreite in den Mittelwerten der enthaltenen Individuen. Eine Abhängigkeit von der Formalinfixierdauer war bei diesem Marker gegen CK 17 (E3) nicht erkennbar.

Im Abb. 9.6.1.7 (s. Anh. S. 85) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem *Marker gegen CK 19 (NCL-CK19)* dargestellt. Gezeigt wurde, dass die Mehrzahl der Individuen eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit dem gleichen Marker zeigte. Die erreichten Mittelwerte in der Färbeintensität lagen den meisten Individuen über 50% (55-90%). Die Individuen reagierten sehr homogen mit dem Marker gegen CK 19 (NCL-CK19). Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (Abb. 9.6.2.7 s. Anh. S. 89) zeigte die größte Spannbreite der Mittelwerte der

Individuen in der Gruppe mit der längsten Formalinfixierung. Es konnte kein Unterschied in den Mittelwerten der Gruppen (1d – länger als 3d) gesehen werden und die minimal erreichten Mittelwerte in den einzelnen Gruppen waren auch nicht unterschiedlich. Die Gruppe mit der längsten Formalinfixierdauer zeigte den höchsten Mittelwert eines Individuums. Eine Abhängigkeit von der Formalinfixierdauer war somit bei diesem Marker gegen CK 19 (NCL-CK19) nicht erkennbar.

Im **Abb. 9.6.1.8** (s. Anh. S. 85) ist die Färbeintensität der Hunde (Individuen) mit dem *Marker gegen CK 20 (Ks20.8)* dargestellt. Etwa ein Drittel der Hunde (Individuen) wies eine Reaktionsspannbreite (Min-Max%) von 0-100% in den unterschiedlichen Geweben mit dem gleichen Marker auf. Ein weiteres Drittel zeigte eine geringe Färbeintensität bei einer Spannbreite von 0-50%, wiederum 5 Individuen zeigten gar keine Reaktion mit dem *Marker gegen CK 20 (Ks20.8)*. Die erreichten Mittelwerte in der Färbeintensität schwankten stark zwischen den einzelnen Individuen und lagen im Bereich von 0-85%. Diese Ergebnisse legen eine starke individuelle Schwankungsbreite mit dem Marker gegen CK 20 (Ks20.8) nahe. Die Untersuchung auf eine Abhängigkeit der Färbeintensität von der Dauer der Formalinfixierung (**Abb. 9.6.2.8** s. Anh.

S. 89) zeigte eine Schwankungsbreite der einzelnen Gruppen (1d - länger als 3 d) in den Mittelwerten der Individuen von 0-70%. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen (1d - länger als 3d) lagen bei circa 25%. Eine Abhängigkeit von der Formalinfixierdauer war bei diesem Marker gegen CK 20 (Ks20.8) nicht erkennbar.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Zytokeratinexpression für die Spezies Hund

4.4.1 Gruppierung der untersuchten Gewebe nach Reaktionsmuster

Anhand charakteristischer Reaktionsmuster lassen sich die Gewebe in Übergruppen einteilen. Dabei wurden Gewebe mit Gemeinsamkeiten in den Reaktionsmustern der Zytokeratine zusammengefasst. Für die hierfür notwendige Verallgemeinerung erfolgte eine Zusammenfassung der vorgestellten Ergebnisse in Gruppen.

Legende zu den Tabellen 4.1-10:

Umrechnung IRS:

Grad	IRS	Grad
	0	-
	m/M kleiner 0,5	- (+) und -/+
	0,5-3,99	+
	4,0-6,99	++
	7,0-10	+++

Zusatzkennzeichnung

A	„Ausreißer“
G	„Grundrauschen“
F	falsch positiv

Respiratorisches Epithel

Im Mittel zeigte sich beim Hund eine Reaktion mit den verwendeten Antikörpern gegen die CK 7, CK 8, CK 19, dem Multizytokeratinmarkers AE1/AE3, sowie den Markern gegen CK 13 und im Bereich der Nase auch gegen CK 14 im basalen Epithelverbund.

Tabelle 4.1: Vergleichende Darstellung der Zytokeratinexpression in respiratorischen Epithelien

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Respiratorisches Epithel basal										
Nasen- muschel	respiratori- sches Epithel	Basalzellen	+++	+	+	+	+	-	+++	-(G)
	Riechepithel	Basalzellen	+++/+ ++	-/+	-(A)	+	-	-	+++	-
Luftröhre	respiratori- sches Epithel	Basalzellen	+++	-(+)	+/-	+	-	-	++	-
Lunge	respiratori- sches Epithel	Basalzellen	+++	+/-	+/-	+	-	-	+++	-

Fortsetzung Tabelle 4.1: Zytokeratinexpression in respiratorischen Epithelien

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Respiratorisches Epithel superfizial										
Nasen- muschel	respiratori- sches Epithel	Flimmer- epithel	+++	+	++	- (+)	-	-	+++	- (G)
		Becherzellen	+++	+	++	- (A)	-	-	+++	-
	Riechepithel	Flimmer- epithel	++	-/+	+	- (+)	-	-	++	-
Luftröhre	respiratori- sches Epithel	Epithelzellen	++	- (+)	+/-	- (+)	- (A)	-	++	-
		Becherzellen	++	-	- (+)	-	-	-	++	-
Lunge	respiratori- sches Epithel	Epithel	+++	+/-	++/++	- (+)	-	-	+++	- (G)

Urothel

Es zeigte sich eine konstante Reaktion mit dem Multizytokeratinmarker AE1/AE3. Weiterhin konnte im Mittelwert aller Hunde eine Reaktion mit den Markern für CK 7, CK 8, CK 19, sowie eine schwache oder teils gelegentliche Reaktion für CK 13, CK 20 nachgewiesen werden.

Gleichzeitiges, gelegentliches, schwaches Vorkommen von CK 13 und CK 20 sind für Urothel charakteristisch.

Tabelle 4.2: Vergleichende Darstellung der Zytokeratinexpression im Urothel

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Niere	Nierenbecken	Urothel	+++	++	++	+/-	-	-	++	- (+)
Harnblase	Urothel	Stratum superficiale	+++	+	+	- (+)	-	-	++	- (+)
		Stratum in- termedium	++	+/++	+	- (+)	-	-	++	- (+)
		Stratum basale	++	+	+	- (+)	- (+)	-	++	- (+)
Vorsteher- drüse	Urothel	Epithelzellen	++	+	+	- (+)	-	-	++	-
		Basalzellen	++	+	+	++	-	-	++	- (+)

Gastrointestinale Epithelien

Auch in Enterozyten konnte eine Reaktion mittels des Markers AE1/AE3 festgestellt werden. Zusätzlich wurde in dieser Studie eine Reaktivität der Marker für die CK 8, CK 19 und CK 20 nachgewiesen.

Das Fehlen der Reaktion für das CK 7, sowie die charakteristische Reaktion mit dem Marker für das CK 20 sind spezifisch für Gewebe aus dem Intestinaltrakt.

Übergangsepithel aus muko-viszeralen Übergängen

Dieses Epithel ließ sich konstant mit Hilfe des Multizytkeratinmarkers AE1/AE3 markieren. Im Weiteren konnte jeweils eine Reaktion mit den Antikörpern gegen CK 13 und CK 19, sowie basal gegen CK 14 und suprabasal gegen CK 17 nachgewiesen werden.

Übergangsepithel aus muko-viszeralen Übergängen										
Organ	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nasen- spiegel	Übergangs- epithel	Stratum basale	+	-	-	+/-	++/ +++	-	+	-
		Stratum intermedium	++	-	-	+	- (A)	+/ ++	++	-

Fortsetzung: Tabelle 4.4: Zytokeratinexpression im Übergangsepithel

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nasen-spiegel	Übergangs-epithel	Stratum superficiale	+	-	-	+/-	-	+	+	-
Enddarm und Anus	Übergangs-epithel	Stratum basale	+	-	-	+	++	-	++	-
		Stratum intermedium	+	-	-(A)	+	+	+/++	++	-
		Stratum superficiale	++	-	-	+	-(A)	+	++	-
Männliches Glied	Übergangs-epithel	Stratum superficiale	++	+/-	-(+)	++	-(+)	-(+)	++	-
		Stratum intermedium	++	-(+)	-	++	-(+)	+	++	-
		Stratum basale	++	-	-	+	+	-	++	-
Gebärmutter-hals	Übergangs-epithel	Stratum suprabasale	++	-	-	+	-	++	++	-
		Stratum basale	+	-	-	+	++	-	++	-
Scheide	mukosales Platten-epithel	Stratum superficiale	+++	-	-	++	-	+	+	-
		Stratum intermedium	++	-	-	+/++	-(A)	+	+	-
Augenlid	Übergangs-epithel	Stratum suprabasale	++	-	-	+	+/++	-(+)	+/++	-

Verhorntes und unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel

Alle mehrschichtigen Plattenepithelien (kutan/mukosal) ließen sich mit Hilfe des Markers AE1/AE3 darstellen. Charakteristisch für dieses Gewebe ist die Reaktion der Antikörper gegen CK 13 und CK 14. Im Gegensatz zu mukosalem Übergangsepithel fehlen die Reaktionen gegen CK 17 und CK 19.

Tabelle 4.5: Vergleichende Darstellung der Zytokeratinexpression im Plattenepithel

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Mukosales Plattenepithel (superficial)										
Nasen-spiegel	mukosales Plattenepithel	Stratum superficiale	+	-	-	+	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 4.5: Zytokeratinexpression im Plattenepithel

Organ	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Wange	mukosales Plattenepithel	Stratum superficiale	+	-	-	+	- (+)	-	-	-
Zahnfleisch	mukosales Plattenepithel	Stratum superficiale	+	-	-	+	- (+)	-	- (A)	-
Zungen- oberseite	mukosales Plattenepithel	Stratum superficiale	+	-	-	+	- (+)	-	- (+)	-
Zungen- unterseite	mukosales Plattenepithel	Stratum superficiale	+	-	-	+	- (+)	-	-	-
Speiseröhre	mukosales Plattenepithel	Epithel superficial	++	- (A)	- (A)	+	-	-	-	-
Magen	Kardia	Epithel superficial	++	-	-	+	- (+)	-	- (+)	-
Gaumen- mandel	mukosales Plattenepithel	Epithel superficial	++	-	- (A)	+	- (A)	-	+/-	-
Mukosales Plattenepithel (basal)										
Nasenspie- gel	mukosales Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	- (+)	+++ ++	-	-	-
Wange	mukosales Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	+	++	-	- (A)	-
Zahnfleisch	mukosales Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	+	+++ ++	-	- (A)	-
Zungen- oberseite	mukosales Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	- (+)	++	-	- (+)	-
Zungen- unterseite	mukosales Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	-/+	+/++	-	-	-
Speiseröhre	mukosales Plattenepithel	Epithel basal	+	-	- (+)	+	+++	-	- (+)	-
Magen	Kardia	Epithel basal	+	-	- (A)	+	+++ ++	-	+/-	- (A)
Gaumen- mandel	mukosales Plattenepithel	Epithel basal	+	-	-	+	+++	-	+/-	-
Kutanes Plattenepithel (superficial)										
Nasen- spiegel	verhorntes Plattenepithel	Stratum cor- neum	+	-	-	- (+)	-	-	-	-
Männliches Glied	verhorntes Plattenepithel	Stratum superficiale	+++	-	-	++	+/-	-	- (+)	-

Fortsetzung Tabelle 4.5: Zytokeratinexpression im Plattenepithel

Organ	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Haut	verhorntes Plattenepithel	Stratum superficiale	+	-	-	-	-	-	-	-
Kutanes Plattenepithel (Basal)										
Nasenspie- gel	verhorntes Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	- (+)	+++	-	-	-
Männliches Glied	verhorntes Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	+	++/+	-	-	-
Haut	verhorntes Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	+	+++	-	-	-

Talgdrüsen

Diese Hautanhangsdrüsen und deren Abkömmlinge reagierten regelmäßig mit dem Marker AE1/AE3. Im Einzelnen zeigte sich eine Reaktion gegen CK 14, sowie eine schwache Reaktion gegen CK 8 und CK 13.

Tabelle 4.6: Vergleichende Darstellung der Zytokeratinexpression in den Talgdrüsen

Organ	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Talgdrüsen										
Enddarm und Anus	Hepatoide Drüsen	Drüsenepithel	+	-	- (A)	- (+)	++/++ ++	-	-	-
Haut	Talgdrüsen	Drüsenzellen	+	-	- (A)	- (A)	+++	-	-	-
Augenlid	Meibom- Drüse	Drüsenzellen	+	-	- (+)	- (+)	+++	-	-	-
Cerumi- naldrüse	Talgdrüsen	Drüsenzellen	+	-	- (A)	- (+)	+++	-	-	-
Basalzellen										
Enddarm und Anus	Hepatoide Drüsen	Basalzellen	+	-	- (A)	- (+)	+++	-	-	-
Haut	Talgdrüsen	Basalzellen	+	-	- (A)	- (A)	+++	-	-	-
Augenlid	Meibom- Drüse	Basalzellen	+	-	- (+)	- (+)	+++	-	-	-
Cerumi- naldrüsen	Talgdrüsen	Basalzellen	++	-	- (+)	- (+)	+++	-	-	-
Ausführungsgang										
Enddarm und Anus	Hepatoide Drüsen	Ausführungs- gangepithel	++	-	-	+	+++	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 4.6: Zytokeratinexpression in den Talgdrüsen

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Augenlid	Meibom-Drüse	Ausführungsgangepithel	+	-	- (+)	+	+++	-	-	-

Schweißdrüsen und Ausführungsgänge

Diese Hautanhangsdrüsen zeigten wiederum eine sichere Reaktion mit dem Marker AE1/AE3. Weitere Reaktionen der Antikörper gegen CK 7, CK 8, CK 19, sowie gelegentlich CK 13 waren nachweisbar.

Tabelle 4.7: Vergleichende Darstellung der Zytokeratinexpression in den Schweißdrüsen

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Enddarm und Anus	Analdrüsen	Ausführungsgangepithel	+++	++	++	-	-	-	+++	-
		Drüsenepithel	++/+ ++	++	+	- (A)	-	-	++	-
	Analsackdrüsen	Ausführungsgangepithel	+++	++	+	-	-	-	+++	-
		Drüsenepithel	++	++	+	-	-	-	++/+ ++	-
Haut	Schweißdrüsen	Drüsenepithel	++/+ ++	++/+ ++	++ +/++	- (+)	-	-	++/+ ++	-
		Ausführungsgang	++/+ ++	++/+ ++	++ +/++	- (+)	-	-	++/+ ++	-
Ceruminaldrüse	apokrine Schweißdrüsen	Drüsenepithel	+++	+++	+/++	-	-	-	++	-
Milchdrüse	Ausführungsgang	Ausführungsgangepithel	+++	++/+ ++	+	+	-	-	+++	-
	Drüsen	Drüsenepithel	++/+ ++	++	+	- (+)	-	-	+++	-

Myoepithel

Diese Zellen ließen sich mit Hilfe des Multizytokeratinmarkers AE1/AE3 nachweisen. Weiterhin war eine Darstellung mit den Markern für die CK 14 und CK 19 möglich.

Tabelle 4.8: Vergleichende Darstellung der Zytokeratinexpression im Myoepithel

Organ	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nasen- spiegel	seröse Drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	+++	-	+	-
Nasen- muschel	Drüsen	Myoepithel	+/+++	-	-	-	+	-	++	-
Luftröhre	muköse Drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	+++/ ++	-	+	-
Lunge	Bronchial- drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	+++/ ++	-	+	-
Ohrspei- cheldrüse	seröse Drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	+++	-	+	-
	muköse Drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	+++/ ++	-	+	-
Speiseröhre	seromuköse Drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	++	-	+	-
Magen	Pars non- glandularis	Myoepithel	+	-	-	-	++	-	+	-
Enddarm und Anus	Analdrüsen	Myoepithel	+++/ ++	-	-	-	+++/ ++	-	-	-
	Analsack- drüsen	Myoepithel	++	-	-	-	+++/ ++	-	-	-
Haut	Schweiß- drüsen	Myoepithel	+	-	-	- (A)	+++	-	+	-
Ceruminal- drüse	apokrine Schweiß- drüsen	Myoepithel	+/+++	-	-	- (+)	+++/ ++	-	+	-
Milchdrüse	Drüsen	Myoepithel	+	-	-	+/-	++	-	-	-
Gaumen- mandel	muköse Drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	++	-	+	-
	seröse Drüsen	Myoepithel	+	-	-	-	++	-	+	-
Ausführungsgang Schweißdrüsen (basal)										
Enddarm und Anus	Analdrüsen	Basalzellen	+++	-	-	-	+++	-	-	-
	Analsack- drüsen	Basalzellen	+++	-	-	-	+++	-	-	-
Milchdrüse	Ausfüh- rungsgang	Basalzellen	+	-	- (+)	+	+++	-	- (A)	-

Basalzellen Ausführungsgänge Speicheldrüsen

Wie auch alle bisherigen Gewebe ließen sich die basalen Zellen der Ausführungsgänge mit dem Marker AE1/AE3 darstellen. Im Einzelnen zeigten sie darüber hinaus eine positive Reaktion mit den Markern gegen die CK 13, CK 14, sowie CK 19.

Tabelle 4.9: Vergleichende Darstellung der Zytokeratinexpression in den Basalzellen der Ausführungsgänge

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nasen-muschel	Drüsen	Ausführungsgang basal	+	-	-	+/-	+	-	++	-
Luftröhre	muköse Drüsen	Ausführungsgang basal	+	-	-	+	+++	-	+	-
Ohrspeicheldrüse	seröse Drüsen	Ausführungsgang basal	+	-	-	+++	+++	+	+	-
Ohrspeicheldrüse	muköse Drüsen	Ausführungsgänge basal	+++	-	-	+	+++	+	+	-
Speiseröhre	seromuköse Drüsen	Ausführungsgang basal	+	-	-	+	+++	-	+	-
Magen	Pars nonglandularis	Ausführungsgänge basal	++	-	-	+	+++	-	++	-
Thymus	Ductus thoracicus	Ductus thoracicus basal	+++	-	-	+	+++	-	+++	-
Gaumenmandel	muköse Drüsen	Ausführungsgänge basal	+	-	-	+	+++	-	+	-

Gewebe ohne nachweisbare Reaktion:

In Tab. 4.10 sind die Gewebe dargestellt, in denen keine Reaktion nachweisbar war. Gelegentliche Ausnahmen (A) und ein erhöhtes „Grundrauschen“ (G) (flächige Farbniederschläge ohne Organbezug) im Gewebe sind, soweit sie vorhanden waren, dargestellt.

Tabelle 4.10: Gewebe ohne Reaktion mit den verwendeten Markern

Organ	Epithel-population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nasenmuschel	Riechepithel	Riechzellen	-	-	-	-(A)	-	-	-	-
		Ganglien/Neurone	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohrspeicheldrüse	muköse Drüsen	Basalzellen	-	-	-	-	-	-	-(A)	-

Fortsetzung Tabelle 4.10: Gewebe ohne Reaktion

Organ	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Magen	pars glandularis	Belegzellen	- (G)	-	-	-	- (A)	-	-	-
Leber	Parenchym	Hepatozyten	-	-	-	-	-	-	-	-
		Itozellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		von Kupffer Sternzellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Niere	Parenchym	Viszerales Blatt der Bowman- Kapsel	-	-	-	-	-	-	-	-
		Parietales Blatt der Bowman- Kapsel	-	-	- (A)	-	-	-(A)	-	-
		Epithel proxima- len Tubulus	- (+)	-	- (A)	-	-	-	-	-
Hoden	Nebenhoden	Ductuli efferentes, Lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sertoli-Zellen	- (A)	-	-	-	-	-	-	-
	Hoden	Leydig-Zellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Eierstock	Follikel	Thekazellen	-	-	-	- (+)	-	-	-	-
		Granulosazellen	-	-	-	- (+)	-	-	-	-
Milz	Parenchym	Retikulumzellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		Endothel	-	-	-	-	-	-	-	-
Gaumenmandel	Lymph- gewebe	Retikulumzel- len/Dentritische Zellen	- (A)	-	-	-	-	-	-	-
Hirnanhangs- drüse	Adeno- hypophyse	Azidophile Zel- len	- (A)	-	- (A)	-	-	-	-	-
		Basophile Zellen	-	-	- (A)	-	-	-	-	-
	Neuro- hypophyse	Neurohypophyse	- (F)	-	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 4.10: Gewebe ohne Reaktion

Organ	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nebenniere	Nebennieren- rinde	Zona arcuata	- (G)	- (G)	-	-	-	-	-	-
		Zona fasciculata	- (G)	-	-	-	- (G)	-	-	-
		Zona reticularis	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nebennieren- mark	Neuronen	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ganglion	Neuronen	- (+) (F)	-	-	- (+) (F)	-	-	-	-
Schilddrüse	Parenchym	C-Zellen	-	-	-	- (+)	-	-	-	-
Nebenschilddrüse	Parenchym	Helle Hauptzellen	-	-	- (G)	-	-	-	-	-
		Dunkle Hauptzellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		Oxyphile Zellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Meningen	Gehirn	Neuropil	+/-	-	+ (F)	- (+) (F)	-	-	-	- (+) (F)
		Neurone	+/- (F)	-	+ (F)	+ (F)	-	-	-	- (+) (F)
		Gliazellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Plexus choroideus/ Ependym	Plexus choroideus	Epithelzellen	- (G)	- (G)	- (G)	- (G)	-	-	-	-
	Ependym	Epithelzellen	-	- (G)	- (G)	- (G)	-	-	-	-
	Gehirn	Neuropil	- (+) (F)	-	+ (F)	- (+) (F)	-	-	-	- (+) (F)
Synovialmembran	Membrana synovialis interna	Synoviozyten	-	-	-	-	-	-	-	-

4.4.2 Differenzierungsschema

Abb. 4.3 (s. S. 81) fasst die mittels der eingesetzten Marker erzielten Resultate in verallgemeinerter Form zu einem Differenzierungsschema der relevanten Normalgewebe des Hundes an Hand der Zytokeratinexpressionsprofile zusammen.

Als Differenzierungsmerkmal werden positive Reaktionen im Zielgewebe herangezogen, ohne Berücksichtigung der Reaktionsintensität oder individueller Schwankungen. Negative Reaktionen mit den verwendeten Markern werden der Übersicht halber nicht dargestellt. Zusätzlich ist die Gruppe der Gewebe angegeben, in welcher sich keine Reaktion mit den eingesetzten Markern (Tab. 9.2.6 s. Anh. S. 4) finden ließ (negative Normalgewebe).

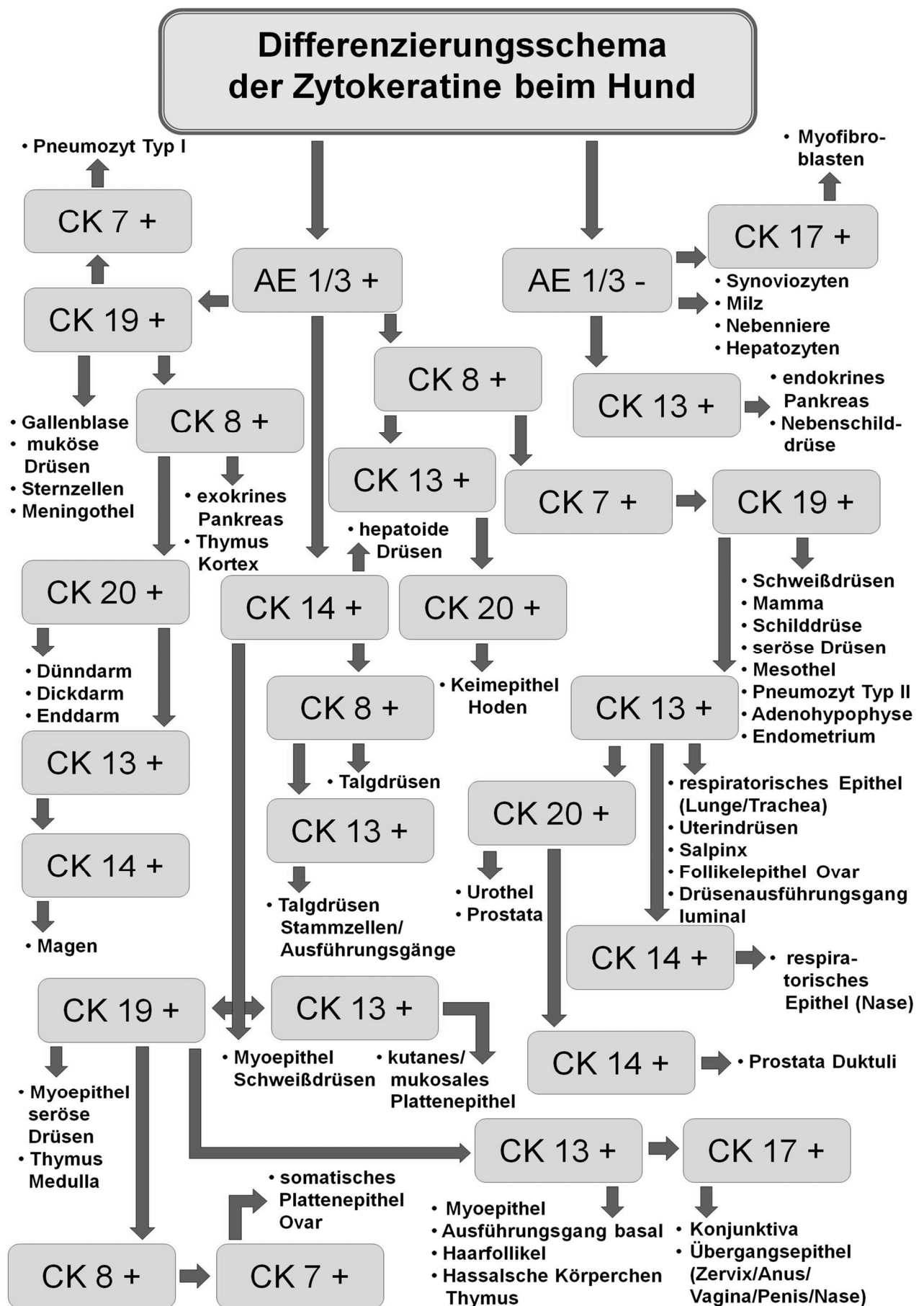


Abb. 4.3 Differenzierungsschema der Zytokeratinexpression in den Normalgeweben des Hundes

5 DISKUSSION

5.1 Kritischer Vergleich der Ergebnisse beim Hund mit der vorhandenen Literatur

Die Expression von Zytokeratinen in kaninen Normalgeweben wurde bisher in 6 verschiedenen Grundlagenarbeiten seit 1989 untersucht (CARDONA et al. 1989, VOS et al. 1989, DESNOYERS et al. 1990, SUTER et al. 1990, VOS et al. 1992[1,2], ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. 1999). Weiterhin befassten sich verschiedene Autoren in Form von Studien oder Fallberichten mit dem immunhistologischen Nachweis von Zytokeratinen in einzelnen Organen, teilweise zusätzlich auch mit ihrem Vorkommen in den entsprechenden Neoplasien (z.B. WALTER 2001, RICCARDI et al. 2007, GAMA et al. 2010, u.a., s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17).

Das Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es, dem praktisch tätigen Veterinärpathologen ein einfaches, praxisnahes Differenzierungsschema an die Hand zu geben. Verschiedene Zytokeratinmarker werden beim Menschen seit Anfang der 90-er Jahre zur Differenzierung von Neoplasien verwendet (MOLL 1993). Dabei lassen sich mit Hilfe der gewählten Marker nicht nur Aussagen über das Ursprungsgewebe treffen, sondern teilweise auch über das biologische Verhalten der Tumoren (MOLL 1993).

Methodischer Vergleich

Um die erhaltenen Ergebnisse dieser Studie bestmöglich für die Praxis nutzbar zu machen, ist im Studiendesign auf vier grundlegende Säulen Wert gelegt worden:

- Die Gewebe wurden in **Formalin fixiert** und routinemäßig aufgearbeitet. Eine unterschiedliche Lagerdauer in Formalin wurde berücksichtigt.
- Die Gewebeauswahl orientiert sich an der **WHO-Klassifikation** von Tumoren der Haus-säugetiere (BULL. WORLD HEALTH ORGAN. 2004).
- Bei den verwendeten **Antikörpern** handelt es sich um **kommerziell** erhältliche, monoklonale antihumane Antikeratin-Antikörper. Das ausgewählte Panel wird explizit von MOLL (1993) als **Referenzpanel** zur Differenzierung epithelialer Neoplasien beim **Menschen** angegeben und wurde um zwei, beim Hund bisher noch nicht detailliert untersuchte Antikörper, AE8 (CK 13) und E3 (CK 17), ergänzt.
- Es wurde eine **Stichprobengröße** von **n=10** pro Zielorgan aus einer Gruppe von 48 Hunden gewählt. Diese Gruppe umfasst Individuen unterschiedlicher/n Rassen, Alters und Geschlechts.

In diesen vier Punkten unterscheidet sich die vorliegende Arbeit maßgeblich von den bisher veröffentlichten Studien.

Lediglich drei der vorangegangenen Arbeiten verwendeten formalinfixiertes Gewebe (VOS et al. 1989, DESNOYERS et al. 1990, ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. 1999). Abweichende Ergebnisse sind daher möglicherweise auch auf die unterschiedliche Fixierung mittels Ethanol (CARDONA et al. (1989)) oder die Verwendung von Kryostatschnitten (SUTER et al. (1990), VOS et al. 1992[1,2]) zurückzuführen.

Die Anzahl der verwendeten Zielorgane schwankt zwischen 15 bei der Gruppe um VOS et al. (1992) und 35 bei ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) und liegt damit immer deutlich unter der hier verwendeten Anzahl der Zielorgane (42). Häufig fehlen, etwa bei VOS et al. (1989), eine Reihe für die Tumordifferenzierung relevanter Gewebe wie Gehirn, Hypophyse, Penis, Vagina, Vulva, Uterus, Ovar, Hoden, Nebenhoden, Nebenschilddrüse, Ependym, Meningothel u.a.. Die bis zum heutigen Zeitpunkt untersuchten und veröffentlichten Zielorgane bei Mensch und Hund werden in Tab. 9.4.2 (s. Anh. S. 8) und Tab. 9.4.3 (s. Anh. S. 17) zusammenfassend dargestellt.

Der größte Unterschied zwischen den bereits durchgeführten Arbeiten und der vorliegenden Studie ergibt sich jedoch im Hinblick auf die verwendeten Antikörper. Die eingesetzten antihumanen Antikeratin-Antikörper besitzen ein definiertes Paratop. Dabei bestätigt eine positive Reaktion das Vorhandensein einer mit dem humanen Keratin (Epitop) vergleichbaren Bindungsstelle am kaninen Protein (LIEBICH 2010). Daher können strenggenommen nur Ergebnisse von Studien verglichen werden, welche Antikörper mit identischen Paratopen verwendet haben. VOS et al. (1989) und SUTER et al. (1990) generierten einen nicht kommerziell erhältlichen polyklonalen Antikörper. Alle anderen Arbeiten setzten kommerziell erhältliche, monoklonale antihumanen Antikörper ein. In der bisher umfangreichsten Studie (VOS et al. (1992)[1,2]) fand keiner der für die vorliegende Studie ausgewählten Antikörper Verwendung. CARDONA et al. (1989) und DESNOYERS et al. (1990) benutzten den auch von dieser Studie als Breitspektrumantikörper verwendeten mAK AE1/AE3. Dieser wird auch in Studien und Fallberichten über kanine Neoplasien als Antikeratin-Antikörper verwendet (GAMA et al. 2010, RICCARDI et al. 2012). Die beste Vergleichbarkeit besteht mit der Studie von ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999), da dort zwei mAKs mit sehr engem Reaktionsspektrum verwendet wurden (CK 7 (OV-TL 12/30) und CK 20 (Ks20.8)), welche auch in der vorliegenden Studie zum Einsatz kamen. Die Anzahl der untersuchten Individuen (Hunde) liegt bei den bisher veröffentlichten Arbeiten, sofern angegeben, teilweise deutlich unter der in der vorliegenden Studie verwendeten Stichprobengröße von $n=10$ (s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17). Da die vorliegende Studie zeigen kann, dass teilweise sehr große individuelle Schwankungen in der Reaktion bestehen, könnte dies eine Ursache für abweichende Befunde beim Literaturvergleich sein. Beispielsweise verwendeten VOS et al. (1989) eine Stichprobengröße von $n=3$ und fanden keine individuellen Schwankungen, während WALTER (2001) bei einer Stichprobengröße von $n=25$ individuelle Schwankungen feststellte.

Ergebnisvergleich

Eine vergleichende Übersicht aller Ergebnisse dieser Studie mit der Literatur für den Hund und der von MOLL (1993) veröffentlichten Gewebeauswahl für den Menschen wird in der Tabelle 9.4.2 im Anh. S. 8 gegeben. Dabei sind die Abweichungen mit einem roten Kasten gekennzeichnet. Für die dargestellte Zytokeratinexpression in den 42 Geweben der aktuellen Untersuchung fanden sich in insgesamt 63% der Gewebe auch Angaben zum Hund in der Literatur. Davon zeigt sich in 75% der Fälle eine Übereinstimmung der Ergebnisse mit der vorliegenden Studie. Fast alle Abweichungen (knapp 80%) der Ergebnisse zum Hund in der Literatur stammen aus den Studien von VOS et al. (1992) [1,2]. Diese Studien zeigen gravierende methodische Abweichungen (Fixans, Stichprobengröße, mAKs) im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit (vgl. vorigen Absatz), dies stellt eine mögliche Erklärung für die Diskrepanzen in den Ergebnissen dar (s. folgender Absatz).

Im Folgenden sollen die gewebevergleichenden, wie auch die organbezogenen Studien (VOS et al. (1989) - THUROCZY et al. (2009) s. Tab. 9.4.3 Anh. S. 17) kurz in chronologischer Reihenfolge mit der aktuellen Studie verglichen werden.

Trotz der methodischen Abweichungen finden sich bei VOS et al. (1989) einige Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der hier angefertigten Arbeit. Es kann mit wenigen Ausnahmen bestätigt werden, dass nicht-epitheliale Zellen, sowie die Nebennieren keine Reaktion mit den untersuchten mAKs zeigen. Eine positive Reaktion mit verhornten Epithelien, Haarfollikeln, Talgdrüsen, Urothel und Myoepithelien konnte in der vorliegenden Studie ebenso gesehen werden. In der vorliegenden Studie konnte des Weiteren eine positive Reaktion in den Epithelien von Magen, Dünn- und Dickdarm, sekretorisch aktiven Schweißdrüsenzellen, Prostata, Ösophagusdrüsen, Speicheldrüsen, hepatoiden Drüsen, Gallenblase, respiratorischem Epithel, exo- und endokrinem Pankreas, sowie Niere festgestellt werden. Diese Gewebe wurden von VOS et al. (1989) als nicht reaktiv beschrieben. Auf Grund der in der vorliegenden Arbeit gezeigten Verteilung der Zytokeratine beim Hund, handelt es sich wahrscheinlich hauptsächlich um CK 14 und weitere hochmolekulare Zytokeratine, welche von dem Marker (human skin poly) bei VOS et al. (1989) erkannt wurden. Diese CK kommen in den genannten Geweben nicht vor. Somit können die Unterschiede in den verwendeten Markern als Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse in den beiden Studien gesehen werden.

Der Vergleich der Ergebnisse von CARDONA et al. (1989) mit jenen der vorliegenden Studie bezieht sich lediglich auf den Antikörper AE1/AE3, da nur dieser von beiden Studien verwendet wurde. In der vorliegenden Studie werden keine fetalen Gewebe untersucht (s. Tab. 9.4.2 Anh. S. 8).

Der Fokus bei DESNOYERS et al. (1990) liegt hauptsächlich auf der Frage der Koexpression von Intermediärfilamenten (Keratin, Vimentin, Desmin) und deren Vorkommen in den Geweben. Das Fazit der Studie von DESNOYERS et al. (1990) ist, dass die meisten epithelialen Ge-

webe mittels Keratin, mesenchymale Gewebe mittels Vimentin und Muskelzellen mittels Desmin sicher markiert werden können. Verwendung in dieser Studie fand, analog zu der hier vorliegenden, der Multizytokeratinmarker AE1/AE3. Die Ergebnisse von DESNOYERS et al. (1990) stimmen mit denen der vorliegenden Arbeit in Haut, Gastrointestinaltrakt, respiratorischem Epithel, Schilddrüse, Hoden, Leber, sowie mesenchymalem Gewebe überein. Die vorliegende Studie kann jedoch das Fehlen der Reaktion von AE1/AE3 in den Basalzellen der Haut, sowie in Speicheldrüse und Pankreas nicht nachvollziehen. Die Studie von DESNOYERS et al. (1990) erwähnt keine falsch positiven, oder negativen Reaktionen, weiterhin blieben auch eventuelle Kreuzreaktionen unberücksichtigt.

VOS et al. (1992)[1,2] hat mit seinen beiden Studien die bisher umfassendsten Arbeiten zu dem Thema veröffentlicht. Sie verwenden keine vergleichbaren mAKs. Analysiert man jedoch die Reaktionen der verwendeten Antikörper gegen vergleichbare Zytokeratine, so fällt vor allem auf, dass der von VOS et al. (1992)[1,2] verwendete Klon LP2K gegen CK 19 ein deutlich geringeres Reaktionsspektrum aufwies, als der in dieser Studie verwendete (NCL-CK19). So zeigten intestinale Epithelien, exokrines Pankreas, Niere, Nebenhoden, Ovar und Uterus bei VOS et al. (1992) [1,2], im Gegensatz zur vorliegenden Studie, keine Reaktion mit CK 19. Die Reaktionen mit den in beiden Studien verwendeten Markern gegen CK 7 sind näherungsweise identisch. Abweichungen gibt es nur im Urothel, wo bei VOS et al. (1992)[2] die Reaktion sehr gering und heterogen ausfällt. Große Unterschiede gibt es hingegen zwischen den beiden Studien bei der Reaktivität in den Hepatozyten. Diese bleiben in der vorliegenden Studie reaktionslos, während VOS et al. (1992)[1] Reaktionen mit den Antikörpern RCK 102 (CK 5, 8), CAM 5.2 (CK 8), RGE 53 (CK 18), DE-K18 (CK 18), DE-K10 (CK 10) und 8.7 (CK 14, 17) feststellt. Als ursächlich für die Unterschiede in den Ergebnissen ist wahrscheinlich das abweichende Fixans zu sehen (vgl. S. 87 Abschnitt Leber).

Die jüngste Studie zu diesem Thema wurde von der Gruppe um ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) aus Spanien angefertigt. Die Reaktion von OV-TL 12/30 (CK 7) in Haut, Verdauungstrakt, Leber, Pankreas, zentralem Nervensystem, Mamma, Uterus, Ovar, Urothel, Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere, Prostata und Hoden sind vergleichbar. Abweichungen gibt es jedoch in der Niere und dem respiratorischen Epithel des Atmungstraktes. In der vorliegenden Studie kann, im Gegensatz zu ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999), keine Reaktion in der Bowmanschen Kapsel und dem proximalen Tubulussystem der Niere gefunden werden, lediglich ab dem distalen Tubulus ist eine positive Reaktion nachweisbar. Auch die von ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) beschriebene klare Trennung der Reaktion im respiratorischen Epithel zwischen ‚negativ in basalen Schichten und positiv in suprabasalen Schichten‘ kann im eigenen Material nicht nachvollzogen werden. Die Ergebnisse der Reaktionen mit dem mAK für CK 20 (Ks20.8) bei ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) sind in der vorliegenden Studie dagegen vergleichsweise gut nachvollziehbar. Jedoch kann, anders als bei

ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999), in den Myoepithelien der Speicheldrüse, den Analsackdrüsen, den apokrinen Schweißdrüsen, den Gallengängen, der Niere, der Schilddrüse, dem Nebenhoden, dem Rete ovarii, dem Uterus, und den Drüsen der Mamma keine Reaktion gesehen werden. Interessant ist hingegen, dass die von ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) bei der Katze CK 20 - positiven Sternzellen der Hypophyse in der vorliegenden Studie beim Hund AE1/AE3 - und CK 19 - positiv, jedoch CK 20-negativ sind. Dies lässt eine prinzipiell epitheliale Herkunft dieser Zellen vermuten, jedoch scheint die Expression der Zytokeratine tierartlich unterschiedlich zu sein. Die schon von ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) beschriebene sehr heterogene Reaktion von CK 20 (Ks20.8) in den Geweben kann auch in dieser Studie bestätigt werden, was zu einer Vielzahl an einzelnen individuell positiven Reaktionen in Blase, respiratorischem Epithel, Gallengängen, Ductus deferens und Keimepithel des Hodens, Hypophysenteilen aus der Rathke'schen Tasche, serösen Drüsen der Nase, Trachea und Ösophagus, Urothel in Nierenbecken und Prostata, Thymus und Endometrium geführt hat. Auch die vorliegende Studie sieht eine Expression von CK 20 in para- und endokrin aktiven Zellen. Die Hypothese von ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999), dass epitheliale Gewebe und deren Tumoren allein unter der Verwendung von CK7 und CK 20 hinreichend gut differenziert werden könnten (4 Gruppen: CK 7-/CK 20-, CK 7+/CK 20-, CK 7-/CK 20+ und CK 7+/CK 20+), kann mit der vorliegenden Arbeit widerlegt werden. So wird mit der Erstellung eines detaillierten Differenzierungsschemas, unter Verwendung eines breiter aufgestellten Antikörperpanels, eine größere Zahl an Geweben von der vorliegenden Studie diskriminiert (23 Gruppen s. Abb. 4.3 S. 81).

Bei den bisher veröffentlichten organbezogenen Studien zur Zytokeratinexpression wurde der Fokus auf drei große Organgruppen gelegt: **Haut, Urogenitaltrakt** und **Leber**. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre einerseits die fundamentale Bedeutung der Zytokeratine für die Integrität der Haut, sowie andererseits die Häufigkeit der Hauttumore und der Tumore des Urogenitaltraktes. Sie machen weit über 90% aller eingesendeten Tumoren des Hundes aus (VASCELLARI et al. 2009). Bei allen Studien wurde ein mit der vorliegenden Studie vergleichbares Gewebekonservierungs- und -aufbereitungsverfahren verwendet.

Bei den Ergebnissen zum Zytokeratinexpressionsmuster in **Urothel** und **Niere** wurden vergleichbare Resultate wie in der vorliegenden Arbeit erzielt. So zeigen alle Studien eine positive Reaktion des Urothels für die jeweils verwendeten Marker gegen CK 7, CK 8 und CK 20 (MARETTOVA und MARETTA 1999, RAMOS-VARA et al. 2003, LEROY et al. 2007). Die bei MARETTOVA und MARETTA (1999), sowie RAMOS-VARA et al. (2003) beschriebene, luminal akzentuierte und basal fehlende Reaktion des Urothels mit den verwendeten Markern kann in der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen werden. Außer für CK 20 konnte in der aktuellen Arbeit immer eine gleichmäßige Verteilung der Reaktion über das gesamte Urothel gesehen werden (vgl. Tab. 4.2 S. 70). Die Studie von LEROY et al. (2007) verwendete dagegen überwie-

gend direkte Nachweisverfahren, mit Ausnahme des Multizytokeratinmarkers AE1/AE3, im immunhistologischen Nachweisverfahren. Die Ergebnisse von direkten und indirekten Nachweismethoden sind nicht vergleichbar. So kann lediglich die positive Reaktion des Multizytokeratinmarkers AE1/AE3 an den Tubulusepithelzellen der Niere in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Die älteste und umfassendste Studie zur Zytokeratinexpression in kaniner **Haut** wurde von WALTER (2001) verfasst. Mit den eigenen Resultaten vergleichbare Ergebnisse konnte WALTER (2001) immunhistologisch mit dem Marker gegen CK 14 (LL002) in den basalen Schichten der Epidermis erzielen. Die eigene Arbeit kann auch das von ihm beschriebene Reaktionsbild des Markers AE1/AE3 nachvollziehen.

Die Ergebnisse von KOZAKI et al. (2001) sind schwierig zu interpretieren, da zehn der 27 verwendeten Marker der Studie Oligo- oder Multizytokeratinmarker sind. Ein guter Vergleich hingegen ist mit den fünf in beiden Arbeiten verwendeten Markern AE1/AE3, CK 7 (OV-TL12/30), CK 17 (E3) und CK 20 (Ks20.8) möglich. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie sahen KOZAKI et al. (2001) keine Reaktion mit dem Marker gegen CK 7 (OV-TL 12/30) in den Schweißdrüsen. Weiterhin kann nicht sicher nachvollzogen werden, wieso Antikörper, die das gleiche Zytokeratin markieren, divergierende Resultate in beiden Arbeiten liefern (z.B.: unterschiedliche Marker für CK 19). Vermutet wird eine unterschiedliche Passgenauigkeit der verwendeten mAKs an den kanine Epitopen. Die von KOZAKI et al. (2001) festgestellte positive Reaktion für CK 20 in den basalen Schichten der Epidermis findet sich auch bei den Ergebnissen der eigenen Studie. Es ist anzunehmen, dass es sich in beiden Fällen um subbasal gelegene, positiv reagierende Merkelzellen handelt. Wie von KOZAKI et al. (2001) beschrieben, wird in der aktuellen Arbeit keine Reaktion mit dem Marker gegen CK 17 (E3) in der Haut gesehen. Alle anderen von KOZAKI et al. (2001) beschriebenen Ergebnisse kann die vorliegende Arbeit nicht bestätigen. Vergleicht man jedoch das in der aktuellen Studie festgestellte Reaktionsmuster der Zytokeratine mit dem von KOZAKI et al. (2001) mittels Oligo- und Multizytokeratinmarkern erzielte, so finden sich Überschneidungen (vgl. Tab. 4.5 S. 72). Da die Arbeit von KATO et al. (2007) ihre verwendeten Antikörperklone nicht nennt, können deren Ergebnisse nur unter Vorbehalt mit der aktuellen Studie verglichen werden. So sahen KATO et al. (2007) eine ähnlich positive Reaktion in den Schweißdrüsen und der äußeren Wurzelscheide des Haarfollikels, während in der vorliegende Studie zusätzlich noch eine heterogene, positive Reaktion in den Talgdrüsen mit dem Marker gegen CK 8 gesehen wird.

Sowohl in den Untersuchungen von DESTEXHE et al. (1993) und GAMA et al. (2010), als auch in der vorliegenden Arbeit kann eine Reaktion des Markers gegen CK 19 in unverändertem kaninen Drüsengewebe der **Mamma** nachgewiesen werden. Die von DESTEXHE et al. (1993) beschriebene Reaktion von CK 19 in den kaninen Myoepithelzellen der Mamma kann in der vorliegenden Studie nur in einigen wenigen Individuen nachvollzogen werden (s. Tab. 9.4.2

Anh. S. 8), jedoch zeigt in der aktuellen Studie ein Großteil der Myoepithelien anderer Herkunft eine Reaktion mit dem Marker gegen CK 19 (s. Tab. 4.8 S. 76).

Die Untersuchungsergebnisse von THUROCZY et al. (2009) und RICCARDI et al. (2012) zeigen im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit übereinstimmende Reaktionen hinsichtlich der Expression des Markers AE1/AE3 am kaninen Ovar. Ergänzend zu den Ergebnissen von RICCARDI et al. (2012) kann in der aktuellen Studie eine zusätzliche Reaktion gegen die CK 8, CK 13 und CK19 im Follikelpithel des kaninen Ovars dokumentiert werden.

Bei den Untersuchungen an der kaninen **Leber** dienten die verwendeten Zytokeratine (CK 7 und CK 19) dem spezifischen Nachweis einer Zellpopulation (Progenitorzellen und Gallengangsepithelien) (SCHOTANUS et al. 2009, IJZER et al. 2010). Es wurden keine weiteren Marker in diesen Einzelstudien verwendet. Weiterhin wurde bei der immunhistologischen Untersuchung von Lebergewebe häufig auf Gefrierschnitte zurückgegriffen (VOS et al. 1992; SCHOTANUS et al. 2009, IJZER et al. 2010). So konnten VOS et al. 1992[1], im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, auch eine positive Reaktion in Hepatozyten mit dem Marker gegen CK 5 und 8 (RCK 102), CK 8 und 18 (CAM 5.2), CK 18 (RGE 53 und DE-K18), CK 10 (DE-K10), sowie CK 14 und 17 (8.7) zeigen. Wie in der vorliegenden Arbeit, fanden auch SCHOTANUS et al. (2009) und IJZER et al. (2010), analog zum Menschen (MOLL 1993), keine Reaktion in kaninen Hepatozyten mit den Markern gegen CK 7 und CK 19.

5.2 Vergleichende Betrachtung der Zytokeratinexpression von Hund und Mensch

Von den 48 in der vorliegenden Studie untersuchten Normalgeweben, wurden 32 auch in der Arbeit von MOLL (1993) über humane Keratine beschrieben. Zu 16 in der vorliegenden Studie beschriebenen Geweben (Augenlid, Ceruminaldrüsen, Hoden, Hypophyse, Meningen, Milz, Nebenniere, Salphinx, Penis, Prostata, Rektum, Schilddrüse, Speicheldrüse, Synovialmembran, Thymus und Tonsille) waren für den Menschen keine Daten aus der Literatur zu recherchieren.

Gemeinsamkeiten

Eine vergleichende Zusammenfassung der Zytokeratinexpression in den Normalgeweben des Menschen (MOLL 1993) und beim Hund wird in Tabelle 9.4.2 im Anh. S. 8 gegeben. Es finden sich für 87,5% der hier für den Hund vorgelegten Ergebnisse auch Angaben zum Menschen (MOLL 1993). Dabei zeigen **80% der Ergebnisse eine übereinstimmende Reaktion**. Vergleicht man die Reaktionsmuster der Zielorgane, kann in acht Geweben (suprabasales verhorntes Plattenepithel, reifes Plattenepithel der Zervix, Foveolarepithel des Magens, Dünndarmschleimhaut, Gallengänge der Leber, viszerale Blatt des Glomerulums, Sammelrohrsystem der Niere,

Endometrium) eine vollständige Übereinstimmung und bei sieben Geweben (Serosa, Oberflächenepithel Ovar, Tubulusepithel der Niere, Gallenblase, Ausführungsgänge des exokrinen Pankreas, Dickdarm und Urothel) eine teilweise Übereinstimmung in der Zytokeratinexpression gefunden werden. Vergleicht man die Ergebnisse der einzelnen Marker der aktuellen Arbeit beim Hund mit der Habilitationsschrift von MOLL (1993) beim Menschen, so zeigen die Keratine CK 7, CK 8 und CK 19 ein nahezu identisches Vorkommen in den Normalgeweben beider Spezies.

Unterschiede

Die Abweichungen der Ergebnisse hinsichtlich der Zytokeratinexpression von Mensch und Hund (20 % der Fälle) sind in Tabelle 9.4.2 im Anh. S. 8 mit einem roten Kasten markiert.

Zwölf Prozent der abweichenden Ergebnisse der beiden Arbeiten können möglicherweise damit erklärt werden, dass für CK 8 und CK 14 (s. Tab. 9.4.2, Anh. S. 8 mit # markiert) für den Vergleich anhand von Literaturangaben das jeweilig komplementäre Partnerkeratin (CK 18 für CK 8 und CK 5 für CK14) von der eigenen Studie herangezogen wurde. Diese Ergebnisse lassen sich wahrscheinlich nicht übertragen. Für alle mit # markierten Ergebnisse lassen sich keine Angaben zur Reaktion mit dem hier verwendeten Zytokeratin (CK 8 und CK 14) in dem jeweiligen Gewebe in der Arbeit von MOLL (1993) finden.

CK 13

Beim Hund findet sich dieses Zytokeratin in allen Plattenepithelien (ähnlich wie CK 14), jedoch bleibt CK 13 im Differenzierungsprozess länger erhalten und findet sich deshalb auch in den intermediären und frühen superfizialen Schichten. Ein vergleichbares Bild findet man in den Drüsenausführungsgängen und den Talgdrüsen sowie ihren Abkömmlingen. Weiterhin reagiert das CK 13 beim Hund auch in basalen respiratorischen Epithelien (negativ für CK 14). Diese Expressionsmuster sind für den Menschen nicht beschrieben (MOLL 1993).

CK 14

Die Reaktion dieses Zytokeratins ist in der vorliegenden Arbeit für den Hund streng auf die basalen Stammzellschichten von mehrschichtigen Übergangsepithelien und mehrreihigen Epithelien, sowie Myoepithelien beschränkt. CK 14 kann somit beim Hund als „Stammzellmarker“ betrachtet werden. Eine wie von MOLL et al. (1993, 2008) beschriebene Reaktion von sekretorischen Zellen tritt nicht auf. In der vorliegenden Studie kann weiterhin bei einzelnen Individuen eine Reaktion in den superfiziellen, vollständig verhornten Keratinozyten verhornter Plattenepithelien gesehen werden. Anders als beim Menschen ist in der vorliegenden Arbeit kanines Mesothel CK 14 negativ.

CK 17

In der vorliegenden Studie wird erstmals systematisch die Expression dieses Keratins in kaninen Geweben untersucht. Dabei zeigt sich in weitaus weniger kaninen Geweben eine Expression von CK 17 als von MOLL (1993) für den Menschen beschrieben. So reagieren Talgdrüsen, Urothel, Schweißdrüsen, Myoepithelien und Drüsenausführungsgänge nicht mit dem in dieser Arbeit verwendeten Marker für CK 17. Dagegen ist die Expression von CK 17 beim Hund exklusiv auf die intermediären Schichten des Epithels muko-viszeraler Übergänge beschränkt. Es kann weder eine Reaktion in den basalen Stammzellschichten noch in den ausdifferenzierten superfizialen Schichten gesehen werden. In wieweit die aufgetretene Reaktion in Myofibroblasten von Speicheldrüse, Nebenschilddrüse, Dünn- und Dickdarm, sowie Hoden auf ein Vorkommen von CK 17 in diesen nicht epithelialen Zellen beim Hund hinweist, kann auf Grund der verwendeten indirekten Nachweismethode nicht beurteilt werden.

CK 20

Wie bereits von ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999) nachgewiesen, kann auch in der aktuelle Studie ein breites Reaktionsspektrum an Zielorganen für den Hund erfasst werden. Im Allgemeinen exprimieren ausgereifte Darmepithelzellen, Urothel, sowie endo- und parakrin aktive Zellen CK 20. Es offenbaren sich jedoch auch große individuelle Schwankungen im Reaktionsspektrum. Teilweise kann auch bei einzelnen Individuen eine positive Reaktion in weiteren Geweben (respiratorisches Epithel, Gallenblase/Gallengänge, Keimepithel Hoden, Hypophyse, Magen, seröse Drüsen, Salpinx, Prostata, Thymus und Endometrium) gesehen werden.

Neben diesen generellen Unterschieden treten auch noch einzelne, teils gravierende Unterschiede zwischen den bisher beschriebenen Zytokeratinmustern des Menschen und den untersuchten kaninen Geweben der aktuellen Arbeit auf (verhorntes und unverhorntes Plattenepithel, respiratorisches Epithel, Übergangsepithel, Mamma, Magendrüsen, Pankreas, Hepatozyten, Lunge, Ovar, Merkelzellen). Als Erklärung für die abweichenden Ergebnisse wäre, analog zu den Ergebnissen von WALTER (2001) in der Haut, eine für den Hund typische, vom Menschen differierende Zytokeratinexpression in den genannten Organen und Geweben denkbar.

In der vorliegenden Studie wurden auch nicht-epitheliale Normalgewebe des Hundes auf ihre Expression von Zytokeratinen hin untersucht. Dabei wurde der Fokus auf Normalgewebe gelegt, deren Neoplasien beim Menschen häufig Zytokeratine exprimieren (s. Tab. 9.4.5 Anh. S. 27). Es konnte für Mesothel (AE1/AE3, CK 19, teilw. CK 7/ CK 8) und Meningothel (AE1/AE3, CK 19) eine Reaktion mit Zytokeratinen im Normalgewebe gezeigt werden, wohingegen Plexus choroideus, Synoviozyten, Fibroblasten, Schwann-Zellen und Melanozyten keine Reaktion mit den verwendeten Markern zeigten.

5.3 Fehleranalyse und Methodik

5.3.1 Methode und Fixation

Bei der Immunhistochemie handelt es sich um eine indirekte Nachweismethode. Eine positive Reaktion bedeutet eine Bindung des Antikörperparatops an ein passendes Epitop im Gewebe. Dies lässt nicht sicher auf das Vorhandensein des gewünschten Proteins schließen, da möglicherweise auch andere Proteine passende Epitope tragen könnten. Auch das Fehlen einer Reaktion bedeutet nicht zwingend das Fehlen des gewünschten Epitops, sondern lediglich das Fehlen der Bindungsreaktion (VOS et al 1992 [2]). Dennoch ist diese Methode auf Grund ihrer Einfachheit ausreichend gut für die Anwendung in der Praxis geeignet. Bereits WALTER (2001) und THEEREWATANASIRIKUL et al. (2012) konnten in vergleichende Studien von direktem und indirektem Proteinnachweis zeigen, dass mittels der verwendeten monoklonalen, antihumanen Antikörper beim Hund Proteine gebunden werden, welche in Größe und physikalischen Eigenschaften denen des Menschen näherungsweise gleichen. Das lässt einerseits den Schluss zu, dass eine spezifische Bindung der antihumanen Antikörper an die gewünschten kaninen Epitope erfolgt und weiterhin eine hohe phylogenetische Konservierung der zytokeratinen Proteinstruktur zwischen Hund und Mensch besteht.

Die mit der Dauer der Fixation in Formalin zunehmende Antigenmaskierung spielt offenbar vor allem bei dem Marker gegen CK 7 (OV/TL 12/30) eine Rolle. Hier konnte analog zu VOS et al. (1989), RAMOS-VARA et al. (2003) und WEBSTER et al. (2009) eine verminderte, gewebeunabhängige Reaktion bei zunehmender Fixierdauer nachgewiesen werden. Weiterhin wirkt sich die lange thermische Vorbehandlung bei dem Marker gegen CK 17 (E3) negativ auf die Auswertbarkeit und die Reaktion im Gewebe aus. Sie ist jedoch bei diesem Marker notwendig, um eine ausreichende Antigendemaskierung sicher zu stellen. Das verwendete Verstärkersystem (Histofine) führt in Geweben mit einem erhöhten Anteil an extrazellulärer, proteinreicher Flüssigkeit zu erhöhtem „Hintergrundrauschen“, was bei der mikroskopischen Auswertung beachtet werden muss. Auch fortgeschrittene Autolyse (Gallenblase) des Gewebes führt zu einem erhöhten „Hintergrundrauschen“ und somit zu einer verminderten Auswertbarkeit.

5.3.2 Sensitivität/Spezifität

Falsch positive Reaktionen können in dieser Untersuchung durch Kreuzreaktionen mit anderen Epitopen erklärt werden, da es sich um antihumane Antikörper handelt. Dies scheint gerade bei der falsch positiven Reaktion von Neuronen und Plasmazellen, welche bei verschiedenen Markern (AE1/AE3, CK 8, CK 13, CK 20) gesehen werden kann, eine plausible Erklärung darzustellen. Ähnliche falsch positive Reaktionen wurden auch schon von VOS et al. 1992 [1] für die Marker gegen CK 5 u.a. (RCK 103) und CK 10 (DE-K10) in Nervenzellen, sowie für die Marker

gegen CK 18 (DE-K18) und CK 10 (DE-K10) in glatter Muskulatur und Endothelzellen berichtet (VOS et al. 1992 [1]). Ein Binden des Sekundärantikörpers an spezifische Epitope in Epithelzellen des Hundes kann ausgeschlossen werden, da keine Reaktion in den Negativkontrollen vorkam.

Falsch negative Reaktionen können vor allem mit einer unzureichenden Passgenauigkeit des verwendeten antihumanen Primärantikörpers für das kanine Epitop erklärt werden. Insbesondere individuelle Schwankungen der einzelnen Hunde scheinen hier ein Hinweis auf solche Phänomene zu sein. So konnte WALTER (2001) im direkten Nachweis zeigen, dass es eine proteinstrukturelle Abweichung bei einzelnen Individuen gibt und diese dann schlechter oder gar nicht mit dem antihumanen Antikörper binden. Für die vorliegende Studie erscheint diese Begründung nur teilweise stichhaltig. So gibt es Hunde, welche im Mittelwert der Färbeintensität eine über- oder unterdurchschnittliche Reaktion zeigen. Eine Abhängigkeit von Alter, Rasse, Geschlecht, Todeszeitpunkt und Formalinfixierdauer konnte hier nicht gefunden werden, so dass nur eine individuelle Variabilität (z.B: genetisch bedingt) in Frage kommt. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Studie auch eine Zahl an Individuen, deren Reaktionsintensität in einzelnen Organen hinsichtlich der Färbeintensität zwischen 0% und 100% schwankt. Hierfür muss am ehesten ein gewebespezifischer, methodischer Grund angenommen werden, da bekannt ist, dass Gewebe unterschiedlich empfindlich für die einzelnen Schritte der Antigendemaskierung sind (BATTIFORA und KOPINSKI 1986; SHI et al. 1991). Daher geht die Aufbereitung der einzelnen Gewebe immer mit einem variablen Verlust an Epitopen einher. Es ist möglich, dass zwar bei dem jeweiligen Individuum die vorhandenen Epitope prinzipiell mit den verwendeten Antikörpern erfasst werden können, jedoch die einzelnen Organe individuell viele Epitope durch die angewendete Methodik verlieren. Es wurde in der vorliegenden Studie darauf geachtet, dass gewebeinterne Positivkontrollen ein komplettes Versagen der Methode am jeweiligen Schnitt ausschließen.

5.3.3 Bewertung der einzelnen verwendeten Marker

Im Folgenden werden die einzelnen, in dieser Studie verwendeten monoklonalen, antihumanen Antikeratin-Antikörper in ihren Reaktionseigenschaften dargestellt. Es wird ein kurzer Überblick über die Gewebe mit der zu erwartenden Reaktion der jeweiligen Marker gegeben. Weiterhin findet eine Einschätzung bezüglich der Qualität, der Spezifität und Sensitivität des verwendeten Markers in routinemäßig formalinfixiertem kaninem Normalgewebe statt.

Multizytokeratinmarker gegen CK 10, 14, 15, 16, 19 (AE1) und CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 (AE3)

AE1/AE3 kann als universeller Marker zur Detektion von Zytokeratinen eingesetzt werden. Er umfasst sowohl hochmolekulare, als auch niedermolekulare Zytokeratine. Die Zytokeratine 13, 17 und 20 (und weitere, nicht in der vorliegenden Studie verwendete Zytokeratine) fehlen im Bindungsspektrum dieses Markers. Dieser Multizytokeratinmarker zeigt eine sehr spezifische und intensive Reaktion (Färbeintensität) bei sehr geringem „Hintergrundrauschen“. Es konnten keine falsch negativen Ergebnisse festgestellt werden. Falsch positive Reaktionen können vor allem in Neuronen und Plasmazellen gesehen werden. Die Reaktion zeigt keine Schwankungen in Abhängigkeit von der Autolyse der Gewebe oder der Dauer der Formalinfixierung. Jedoch konnte eine große individuelle Schwankungsbreite gezeigt werden.

Marker gegen CK 7 (OV-TL12/30)

Dieser monoklonale Antikörper kann als Marker für Drüsenausführungsgänge und Schweißdrüsen verwendet werden. Er zeigt auch innerhalb eines Gewebes eine hohe Schwankungsbreite in der Reaktivität. Die Reaktion ist insgesamt eher dezent. Falsch negative Ergebnisse oder schwache Reaktionen sind eventuell durch eine verlängerte Fixierdauer in Formalin bedingt. Falsch positive Ergebnisse können vor allem in Neuronen gesehen werden. Teilweise kann ein „Hintergrundrauschen“ in den Geweben auftreten. Weiterhin konnte eine große individuelle Schwankungsbreite gezeigt werden.

Marker gegen CK 8 (NCL-CK8-TS1)

Dieser monoklonale Antikörper dient als Marker einfacher Epithelien. Er zeigt eine individuell sehr große Schwankungsbreite in der Färbeintensität. Die Reaktion in den untersuchten Geweben ist insgesamt dezent. Falsch negative Ergebnisse können gelegentlich gesehen werden. Eine Abhängigkeit von der Fixierdauer in Formalin wurde nicht gefunden. Jedoch kann eine große individuelle Schwankungsbreite gezeigt werden. Falsch positive Reaktionen können vor allem in Neuronen und Plasmazellen gesehen werden. Individuell kann ein mäßiges „Hintergrundrauschen“ auftreten.

Marker gegen CK 13 (AE8)

Dieser Marker zeigt eine hohe Spezifität für Drüsenausführungsgänge, deren Myoepithelien und mukosale, wie auch kutane Plattenepithelien (basal). In der vorliegenden Studie zeigt sich in allen Geweben ein hohes „Hintergrundrauschen“. Eine Abhängigkeit von der Fixierdauer in Formalin kann nicht nachgewiesen werden. Es konnte eine große individuelle Schwankungsbreite gezeigt werden. Falsch positive Reaktionen treten in Neuronen auf. Inwieweit die bisher auch beim Menschen nicht beschriebene Reaktion in endokrinen Zellen (Leydig-Zellen, Thekazellen, Uterindrüsen, Nebenschilddrüse, Schilddrüse, endokrine Zellen in Magen und Dickdarm, sowie

endokrines Pankreas) ein Hinweis für das Vorkommen von CK 13 beim Hund darstellt, oder jedoch im Rahmen einer falsch positiven Reaktion (Kreuzreaktion) auftritt, kann mit der verwendeten Methode nicht beurteilt werden.

Marker gegen CK 14 (NCL-LL002)

Der Antikörper gegen CK 14 markiert basale Plattenepithelien (Stammzellmarker), sowie Myoepithelien und Talgdrüsen (inklusive deren Abkömmlinge). Auf Grund des verwendeten Verstärkersystems (Histofine) kann in Geweben mit erhöhtem Gehalt an proteinreicher Flüssigkeit ein hohes „Hintergrundrauschen“ auftreten. Dies führt auch zu einer mittelgradig intensiven, falsch positiven Reaktion in Gefäßen und deren Endothelien. Falsch negative Reaktionen konnten nicht beobachtet werden. Eine Abhängigkeit der Reaktion von der Verweildauer in Formalin war nicht feststellbar. Jedoch konnte eine große individuelle Schwankungsbreite gezeigt werden.

Marker gegen CK 17 (E3)

Dieser monoklonale Antikörper eignet sich sehr gut zur Darstellung muko-viszeraler Übergänge. In den Präparaten kommt es jedoch auf Grund der thermischen Vorbehandlung (Antigendemas- kierung) zu einer Alteration der Zellen im Gewebeverband. Das verwendete Verstärkersystem (Histofine) führt in allen Geweben zu einem erhöhten „Hintergrundrauschen“. So erscheinen vor allem Gefäßendothelien, Myozyten, Myofibroblasten und Fibroblasten als mittel-gradig intensi- v falsch positiv. Die Fixierdauer in Formalin hat keine Auswirkung auf die Reaktion der Ge- webe mit dem Marker gegen CK 17 (E3). Jedoch konnte eine große individuelle Schwankungs- breite gezeigt werden.

Marker gegen CK 19 (NCL-CK19)

Dieser Antikörper eignet sich sehr gut zur Diagnostik epithelialer Gewebe, da er unter den mo- noklonalen Antikörpern das breiteste Spektrum an positiven Gewebereaktionen (mit Ausnahme der Plattenepithelien) aufweist. Weiterhin ist die Reaktion im Gewebe sehr gleichmäßig. Es tritt kein „Hintergrundrauschen“ auf. Die Reaktion zeigt keine Schwankung in Abhängigkeit von der Autolyse der Gewebe oder der Dauer der Formalinfixierung. Es treten keine falsch negativen oder falsch positiven Reaktionen auf.

Marker gegen CK 20 (Clone Ks 20.8)

Dieser Klon eignet sich hinreichend gut zur Darstellung vor allem intestinaler Epithelien. Sehr vereinzelt kann auch eine positive Reaktion in endokrinen Zellen gesehen werden. In wie weit diese positive Reaktion ein spezifisches Vorhandensein des Zytokeratin 20 in endokrinen Zellen des Hundes andeutet, kann die vorliegende Studie mit der verwendeten Methode nicht beurtei- len. Bei diesem monoklonalen Antikörper können in der vorliegenden Studie hohe individuelle

Schwankungen in der Färbeintensität dokumentiert werden. Auch zahlreiche falsch negative Reaktionen werden beobachtet. Die Fixierdauer in Formalin hat keine Auswirkung auf die Reaktion. Es konnte eine große individuelle Schwankungsbreite gezeigt werden. Eine falsch positive Reaktion tritt in Plasmazellen und Neuronen auf.

5.4 Ausblick

Die vorliegende Arbeit gibt einen umfassenden Abriss der Zytokeratinexpression in den Normalgeweben des Hundes. Dank der 8 etablierten Antikörper können mit Hilfe des erstellten Differenzierungsschemas 23 der 42 kaninen Normalgewebe unterschieden werden. Wie bereits von WALTER (2001) und THEEREWATANASIRIKUL et al. (2012) gezeigt wurde, ist davon auszugehen, dass die kommerziell erhältlichen Antikeratin-Antikörper gegen humanes Zytokeratin auch an das kanine Zytokeratin binden. Dem praktisch tätigen Veterinärpathologe steht daher mit dem antihumanen Antikeratin-Antikörper, eine für den Hund praxistaugliche Differenzierungsmethode für Zytokeratine zur Verfügung.

Für das weiterführende Verständnis und die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch die Antwort auf die Frage: **„Wann und warum exprimiert eine Zelle Zytokeratine“** bedeutend. Da Gewebe aller drei Keimblätter (ektodermal, entodermal und mesodermal) Zytokeratin-positiv reagieren können, scheint die **Embryogenese** also **nicht** von entscheidender Bedeutung zu sein, wie von MOLL (1993) bereits vermutet. Auch der Ursprung der Zelle (**Histogenese**) scheint **kaum** für das Zytokeratinexpressionsmuster bedeutsam zu sein. Im Epithelverband (beispielsweise in Epidermis oder Urothel) erfolgt ein ständiger zeit- und funktionsassoziierter Wechsel des Expressionsmusters der Zytokeratine in ein und derselben Zelle (CARDONA et al. 1989, SUTER et al. 1990, MOLL 1993, WALTER 2001). Daher scheint die momentane **Funktion** der Zelle **viel entscheidender** für die Expressionsmuster der Zytokeratine zu sein (MOLL 1993). Das heißt, Zellen, welche im Moment eine Barrierefunktion inne haben und/oder große mechanische Stabilität aufweisen müssen (WALTER 2001), exprimieren in den meisten Fällen Zytokeratine als Teil der Skelettproteine. Dieses **„Funktionsmuster = Expressionsmuster“** wurde schon von MOLL (1993) beschrieben. Einfache Epithelien exprimieren CK 8/18, duktile Epithelien CK 7, endo- und parakrin aktive Zellen zeigen häufig eine Expression von CK 20 (ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. 1999) und CK 13 (vorliegende Studie), mehrschichtige Epithelien im muko-viszeralen Übergang exprimieren CK 17 (vorliegende Studie), basale Stammzellschichten CK 14 (MOLL 1993; eigene Arbeit) und Zellen, welche epitheliale Funktionen übernehmen, ohne selber epithelialen Ursprungs zu sein, exprimieren das kleinste und einfachste Zytokeratin, CK 19 (z.B. Meningothel, Synovialzellsarkome) (MIETTINEN 1991; MOLL 1993; MIETTINEN et al. 2000; MIETTINEN und PAETAU 2002). Die Erklärung für diese funktionsassoziier-

ten Expressionsmuster liegt vermutlich darin, dass die Zelle je nach momentaner Funktion und Interaktion im Gewebe unterschiedliche Ansprüche an die Funktionalität ihres Zytoskeletts und ihrer Zell-Zell-Kontakte besitzt. Sie benötigt unterschiedliche Proteine für unterschiedliche Funktionen. Dieser Prozess ist langfristig in einer Änderung des Zytokeratinexpressionsmusters (MOLL 1993) nachvollziehbar, und kurzfristig in der Kondensation vorhandener gelöster Proteine zu einem dreidimensionalen Netzwerk bei akut auftretendem mechanischem Stress (FLITNEY et al. 2009). Weitere Funktionen der Zytokeratine scheinen auch essentiell für das Verständnis von Neoexpressionen in hyper- und neoplastischen Geweben zu sein. So exprimieren auch Karzinome mehrschichtiger Epithelien teilweise CK 8, da dies einen effektiven Apoptose-schutz bietet (MOLL 1993). CK 19 ist das kleinste, und somit am einfachsten zu bildende Zytokeratin, daher verwundert es nicht, wenn es häufig zusätzlich in Plattenepithelhyper- und -neoplasien (MOLL 1993), sowie in Sarkomen nicht-epithelialen Ursprungs detektiert wird (Literatur s. Tab. 9.4.5 Anh. S. 27). Es besitzt weiterhin auch prognostische Relevanz für Neoplasien der Mamma (GAMA et al. 2010) und hepatozelluläre Tumoren (VAN SPRUNDEL et al. 2010).

6 ZUSAMMENFASSUNG

Tina Rickmeyer

Expression ausgewählter Zytokeratine in Normalgeweben des Hundes

Institut für Veterinär-Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im Mai 2018

100 Seiten, 4 Abbildungen, 12 Tabellen, 155 Literaturangaben, 90 Seiten Anhang mit 394 Abbildungen und 9 Tabellen

Schlüsselworte: Zytokeratin, Hund, Normalgewebe

Die Charakterisierung (epithelialer-) Neoplasien und deren Metastasen hinsichtlich ihres Ursprungsgewebes, sowie die Frage nach der biologischen Wertigkeit von Proliferationsprozessen, wie z.B. Hyperplasien, Polypen und Neoplasien, stellt eine der Kernanforderungen der heutigen Zeit an den praktisch tätigen Veterinär-Pathologen dar. Zu den Goldstandards der angewandten weiterführenden Untersuchungen hierfür zählt der immunhistologische Nachweis von Zytokeratinen. Dabei handelt es sich um zu den Intermediärfilamenten zählende Strukturproteine überwiegend epithelialer Zellen, die sowohl in gesunden als auch in neoplastisch entarteten Geweben vorkommen. Obwohl der immunhistologische Nachweis von Zytokeratinen seit langem in der Veterinär-Pathologie diagnostisch genutzt wird, liegen Untersuchungen zu deren detaillierter Expression in allen Organen des Hundes, im Gegensatz zur Humanmedizin, bisher nicht vor. **Ziel der vorliegenden Studie** war es daher, die epithelspezifische Diversität der Zytokeratine für die Normalgewebe des Hundes zu katalogisieren, um sie analog zur Humanmedizin als diagnostisches Hilfsmittel besser nutzbar zu machen.

Hierfür wurden 42 Normalgewebe des Hundes hinsichtlich ihrer Zytokeratinexpression untersucht und eine Gewebegruppierung nach Reaktionsmuster vorgenommen, aus der ein Differenzierungsstammbaum der untersuchten epithelialen Zellpopulationen erarbeitet wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 3360 immunhistologisch aufbereitete Proben lichtmikroskopisch untersucht. Dabei handelt es sich um 42 unterschiedliche kanine Normalgewebe, bei einer Stichprobenzahl von zehn ($n=10$), welche jeweils mit 8 unterschiedlichen antihumanen Antikera-
tin-Antikörpern untersucht wurden ($42 \cdot 10 \cdot 8 = 3360$). Die Gewebe stammten von 48 frischtoten Hunden aus dem Probengut des Institutes für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig und wurden routinemäßig Formalinfixiert. Für die immunhistologische Aufarbeitung wurden 8 Antikera-
tin-Antikörper verwendet (CK 10, 14, 15, 16, 19 (AE1) / CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 (AE3), CK 7 (OVFL12/30), CK 8 (NCL-CK8-TS1), CK 13 (AE 8), CK 14 (NCL-LL002CK), CK 17 (E3), 19 (NCL-CK19), sowie CK 20 (Clone Ks 20.8)). Die Auswertung erfolgte lichtmikroskopisch, die Ergebnisse wurden deskriptiv sowie semi-quantitativ, mittels ‚Immunoreaktiven Scores (IRS)‘ und prozentualer Färbeintensität gewonnen. Die statistische Auswertung der erhobenen Datensätze (IRS/Färbeintensität) erfolgte deskriptiv für jede Gewebestruktur unter Berücksichtigung

der minimalen und maximalen Expression, Mittelwert (M), Median (m), Standardabweichung und Differenz M-m, sowie graphischer Darstellung als Säulendiagramm. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Befunde korrelieren weitestgehend mit den aus der Literatur für den Menschen bekannten Zytokeratinexpressionsmustern.

Unterschiede finden sich für die kaninen CK 13, CK 14, CK 17 und CK 20. Keratin 13 kommt beim Hund in den basalen Schichten von allen Plattenepithelien und respiratorischem Epithel vor. Für CK 14 kann keine Reaktion in kaninen sekretorischen Zellen beobachtet werden. Das hier erstmals detailliert beschriebene Vorkommen von CK 17 beim Hund beschränkt sich auf Übergangsepithelien. Die Expression von CK 20 kann beim Hund in einer deutlich größeren Anzahl von Geweben als beim Menschen dokumentiert werden. Als intrazelluläres Verteilungsmuster der Reaktionsprodukte wird ein diffus-intrazytoplasmatisches, membranständiges, sowie gemischtes Vorkommen beobachtet.

Basierend auf ihrer Zytokeratinexpression kann folgende Gewebegruppierung erfolgen: **Respiratorisches Epithel** (AE1/AE3, CK 7, CK 8, CK 19, basal zusätzlich CK 13), **Urothel** (AE1/AE3, CK 7, CK 8, CK 13, CK 19 und CK 20), **Gastrointestinale Epithelien** (AE1/AE3, CK 8, CK 19, CK 20), **Übergangsepithel** (AE1/AE3, CK 13, CK 14, CK 17, CK 19), **mehrschichtiges Plattenepithel** (AE1/AE3, basal CK 13, CK 14), **Talgdrüsen** (AE1/AE3, CK 8, CK 13, 14), **Schweißdrüsen** (AE1/AE3, CK 7, CK 8, CK 19), **Myoepithelien** (AE1/AE3, CK 14, CK 19) und **Gewebe ohne Reaktion** (Milz, Nebenniere, Nebenschilddrüse, Ependym, Gehirn, Fibroblasten/Fibrozyten, Adipozyten, Blutzellen, Endothelien, Synoviozyten). Weiterhin zeigen endokrin-aktive Zellen eine Expression von CK 13 und CK 20, basale Stammzellen eine Expression von CK 13 und CK 14, sowie Übergangsepithelien eine Expression von CK 17. Alle acht verwendeten monoklonalen Antikörper gegen humane Zytokeratine zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität in kaninen, formalinfixierten Normalgeweben. Bei der Verwendung eines Markers gegen CK 7 (OV-TL12/30) sollte die Fixierdauer in Formalin 3 Tage nicht überschreiten, da sonst eine Beeinträchtigung der Reaktion eintritt.

Bei der Tierart Hund treten große individuelle Schwankungen in der Expression der untersuchten Zytokeratine in allen Geweben auf, was bei der diagnostischen Nutzung der Antikörper berücksichtigt werden muss. Bei der verwendeten Methode (Immunhistologie) handelt es sich um ein einfaches, sicheres und praxistaugliches indirektes Nachweisverfahren zur Bestimmung kaniner Zytokeratine mittels monoklonaler antikeratin-antihuman-Antikörper. Unter Verwendung des vorgeschlagenen Antikörperpanels lassen sich mittels etablierten Differenzierungsschemas 23 der 42 kaninen Gewebe sicher immunhistologisch differenzieren. Inwieweit die in dieser Studie an kaninen Normalgeweben gewonnenen Ergebnisse auch zur weiterführenden Charakterisierung epithelialer Neoplasien des Hundes eingesetzt werden können, muss in Folgearbeiten geklärt werden.

7 SUMMARY

Tina Rickmeyer

Expression of selected cytokeratins in unaltered canine tissues

Institute of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in May 2018

100 pages, 4 figures, 12 tables, 155 references, 90 pages appendices including 394 figures and 9 tables

Keywords: keratin, dog, unaltered canine organs

One of the major challenges in modern veterinary pathology is the identification of the histogenetic origin and the biological behavior of (epithelial) neoplasms. For this, the immunohistochemical detection of different cytokeratins is a commonly applied standardized diagnostic method. Cytokeratins are intermediate proteins present in the cytoskeleton of epithelial cells and their neoplasms. The immunohistochemical detection of cytokeratins in canine tissue has already been used as diagnostic method in veterinary pathology. In comparison to human medicine, however, no detailed evaluation of their expression pattern in different organs has been published so far. **Aim of this study** was to characterize the expression patterns of selected cytokeratins in unaltered canine tissues. This is an important prerequisite for their future diagnostic use also in veterinary medicine, as it is already performed in human medicine.

For this purpose 42 different unaltered canine tissues were examined for their cytokeratin expression patterns. The obtained results found an association between certain immunohistochemical cytokeratin expression patterns and particular tissues of origin. This was used to set up a flow chart that allows to identify epithelial cell populations of different tissues by their specific cytokeratin expression as well as to determine the differentiation of particular epithelial cell populations. In total 3360 tissue samples were examined by immunohistochemistry. The cytokeratin expression pattern was examined in 42 unaltered canine tissues that were obtained from 10 dogs ($n = 8$). The immunohistochemical investigation was performed by the use of 8 crossreactive antihuman antibodies for the detection of different types of cytokeratins ($42 \times 10 \times 8 = 3360$). The tissues were collected from dogs that were submitted for necropsy to the Institute of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig and showed no significant autolysis. The tissue samples were formalin fixed and routinely processed. For immunostaining, the following 8 different monoclonal antibodies were applied: (CK 10, 14, 15, 16, 19 (AE1) / CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 (AE3), CK 7 (OVFL12/30), CK 8 (NCL-CK8-TS1), CK 13 (AE 8), CK 14 (NCL-LL002CK), CK 17 (E3). 19 (NCL-CK19), as well as CK 20 (Clone Ks 20.8). The results of the immunostaining were described and also evaluated semiquantitative by the use of the immunoreactive score (IRS) introduced 1997. In addition, the staining intensity in percentage was de-

terminated. The statistical evaluation of the obtained data (IRS/staining intensity) was performed separately for each tissue structure under consideration of maximal and minimal values, arithmetic mean (M), median (m) and the difference M-m. In addition, these data were presented in bar charts.

The results show that the immunostaining was located diffuse within the cytoplasm or it was associated with the cell membrane. Some cells showed both types of the immunoreaction. Based on their detected constant immunoreaction profiles, epithelial cells within canine tissues can be arranged into the following 9 groups: **respiratory epithelium** (AE1/AE3, CK 7, CK 8, CK 19, basal zusätzlich CK 13), **urothel** (AE1/AE3, CK 7, CK 8, CK 13, CK 19 und CK 20), **gastrointestinal epithelium** (AE1/AE3, CK 8, CK 19, CK 20), **transitional epithelium** (AE1/AE3, CK 13, CK 14, CK 17, CK 19), **stratified epithelium** (AE1/AE3, basal CK 13, CK 14), **sebaceous glands** (AE1/AE3, CK 8, CK 13, 14), **sweat glands** (AE1/AE3, CK 7, CK 8, CK 19), **myoepithelial cells** (AE1/AE3, CK 14, CK 19) und **tissue without immunoreaction** (spleen, adrenal gland, parathyroid gland, ependyma, brain, fibroblasts/fibrozyte, adipocytes, blood cells, endothelial cells, synoviocytes). Furthermore a positive reaction for cytokeratin 13 and 20 was noticed in endocrine active cells and a positive reaction for cytokeratin 13 and 14 in basal stem cells. All applied eight monoclonal antibodies against human cytokeratin showed a high sensitivity and specificity for routinely formalin fixed canine unaltered tissue. Using the monoclonal antibody for the detection of cytokeratin 7 (OV-TL12/30), samples should not be fixed longer than 3 days, otherwise a weaker immunoreaction may occur. The wide individual variation of the immunoreactivity for the applied monoclonal antibodies in canine tissue has already been shown and has been confirmed by this study. This should be kept in mind using the suggested panel of monoclonal antibodies.

All results of the presented study correlated well with the published cytokeratin expression patterns of human beings. In the canine tissue, however, the following differences of the expression of cytokeratins 13, 14, 17 and 20 were observed. Cytokeratin 13 was also expressed in basal layers of all stratified canine epithelia and in respiratory epithelia. Further, an immunoreaction for cytokeratin 14 was absent in canine secretory cells. To the authors knowledge this is the first investigation into the presence of cytokeratin 17 in multiple canine tissues; its expression was limited to transitional epithelium. In dogs, cytokeratin 20 can be detected in much more tissues as it is found in human beings. Immunohistochemistry is a simple, save and routinely applicable detection method for cytokeratin in canine tissues using monoclonal antihuman anticytokeratin antibodies. By the use of the suggested 8 monoclonal antibodies and the developed differentiation scheme, it is possible to identify 23 of the investigated 42 different canine normal tissues. If the obtained results will also apply to neoplastic canine tissue remains unsettled. This has to be subject to further investigations.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Andreasen CB, Mahaffey EA, Duncan JR. Intermediate filament staining in the cytologic and histologic diagnosis of canine skin and soft tissue tumors. *Vet Pathol.* 1988;25,343-9.

Anon. NCBI online gene database, search: canis lupus familiaris AND keratin. 2015, (zitiert 10.2.2015):1-9, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=dog%20keratin>>.

Anon. Animaux de compagnie: la France championne d'Europe, [Internet]. Paris: SantéVet. 2001, (zitiert 18.12.2015). French. <<http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2011/05/11/01016-20110511ARTFIG00749-animaux-de-compagnie-la-france-championne-d-europe.php>>.

Antuofermo E, Cocco R, Borzacchiello G, Burrai GP, Meloni F, Bonelli P, Pirino S, Cossu-Rocca P, Bosincu L. Bilateral ovarian malignant mixed Mullerian tumor in a dog. *Vet Pathol.* 2009;46,453-6.

Aresu L, Rastaldi MP, Scanziani E, Baily J, Radaelli E, Pregel P, Valenza F. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells in canine glomerulonephritis. *Virchows Arch.* 2007;451,937-42.

Arnold MM, Srivastava S, Fredenburgh J, Stockard CR, Myers RB, Grizzle WE. Effects of fixation and tissue processing on immunohistochemical demonstration of specific antigens. *Biotech Histochem.* 1996;71,224–30.

Arzi B, Murphy B, Nemec A, Vapniarsky N, Naydan DK, Verstraete FJ. Expression of cytokeratins in the epithelium of canine odontogenic tumours. *J Comp Pathol.* 2011;145,345-51.

Battifora H, Kopinski M. The influence of protease digestion and duration of fixation on the immunostaining of keratins. A comparison of formalin and ethanol fixation. *J Histochem Cytochem.* 1986;34,1095–100.

Baumgärtner W, Peixoto PV. Immunohistochemical demonstration of keratin in canine neuroepithelioma. *Vet Pathol.* 1987;24,500-3.

Bershadsky AD, Vasiliev JM. Cytoskeleton: Cellular Organelles. 1. Aufl. New York: Plenum Press; 1988.

Brümmer A. Gesundheit, Krankheitshäufigkeiten und Todesursachen bei Retrievern [Dissertation med. vet]. Gießen: Univ. Gießen; 2008.

Burgess HJ, Kerr ME. Cytokeratin and vimentin co-expression in 21 canine primary pulmonary epithelial neoplasms. *J Vet Diagn Invest.* 2009;21,815-20.

Cagle PT, Truong LD, Roggli VL, Greenberg SD. Immunohistochemical differentiation of sarcomatoid mesotheliomas from other spindle cell neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 1989;92,566-71.

Cantile C, Campani D, Menicagli M, Arispici M. Pathological and immunohistochemical studies of choroid plexus carcinoma of the dog. *J Comp Pathol.* 2002;126,183-93.

Cardona A, Madewell BR, Naydan DK, Lund JK. A comparison of six monoclonal antibodies for detection of cytokeratins in normal and neoplastic canine tissues. *J Vet Diagn Invest.* 1989;1,316-23.

Cattoretti G, Fei Q. Application of the antigen retrieval technique in experimental pathology: from human to mouse. In Shi SR, Gu J, Taylor CR, Hrsg. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 1. Aufl. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000. p. 165–79.

Caulin C, Ware CF, Magin TM, Oshima RG. Keratin-dependent, epithelial resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis. *J Cell Biol.* 2000;149,17-22.

Chaiwun B, Shi SR, Cote RJ, Taylor CR. Major factors influencing the effectiveness of antigen retrieval immunohistochemistry. In Shi SR, Gu J, Taylor CR, Hrsg. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 1. Aufl. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000. p. 41–53.

Chase DR, Enzinger FM, Weiss SW, Langloss JM. Keratin in epithelioid sarcoma. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1984;8,435-41.

Dagli ML, Calderaro FF, Silva MT, Guerra JL. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis with metastasis in a dog. *J Comp Pathol.* 1997;116,397-402.

Desnoyers MM, Haines DM, Searcy GP. Immunohistochemical detection of intermediate filament proteins in formalin fixed normal and neoplastic canine tissues. *Can J Vet Res.* 1990;54,360-5.

Destexhe E, Lespagnard L, Degeyter M, Heymann R, Coignoul F. Immunohistochemical identification of myoepithelial, epithelial, and connective tissue cells in canine mammary tumors. *Vet Pathol.* 1993;30,146-54.

Ducatelle R, Broeckaert B, Coucke P, Gillis E, Hoorens J. Immunoperoxidase kleuring voor tumor diagnose en de toepassing in de diergeneeskunde. *Vlaams Dierg Tijdschr.* 1985;54,187-207.

Dungworth DL, Hauser B, Hahn FF, Wilson DW, Haenichen T, Harkema. *Histological Classification of Tumors of the Respiratory System of Domestic Animals.* Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology. 1999. Second Series, Volume VI.

Eltoum I, Fredenburgh J, Myers RB, Grizzle WE. Introduction to the theory and practice of fixation of tissues. *J Histotechnol.* 2001;24,173–90.

Espinosa de los Monteros A, Fernández A, Millán MY, Rodríguez F, Herráez P, Martín de las Mulas J. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in feline and canine carcinomas. *Vet Pathol.* 1999;36,179-90.

Evers P, Uylings HBM. Microwave-stimulated antigen retrieval in neuroscience. In Shi SR, Gu J, Taylor CR, Hrsg. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemistry and Molecular Morphology.* 1. Aufl. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000. p. 139–50.

Fanburg-Smith J C, Majidi M, Miettinen M. Keratin expression in schwannoma; a study of 115 retroperitoneal and 22 peripheral schwannomas. *Modern Pathology.* 2006,19,115–21.

Fletcher DA, Mullins RD. Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature.* 2010;463,485-92.

Flitney EW, Kuczmarski ER, Adam SA, Goldman RD. Insights into the mechanical properties of epithelial cells: the effects of shear stress on the assembly and remodeling of keratin intermediate filaments. *FASEB J.* 2009;23,2110-9.

Franke WW, Moll R. Cytoskeletal components of lymphoid organs. I. Synthesis of cytokeratins 8 and 18 and desmin in subpopulations of extrafollicular reticulum cells of human lymph nodes, tonsils, and spleen. *Differentiation*. 1987;36,145-63.

Franke WW, Schiller DL, Hatzfeld M, Winter S. Protein complexes of intermediate-sized filaments: melting of cytokeratin complexes in urea reveals different polypeptide separation characteristics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;23,7113-7.

Fuchs EV, Coppock SM, Green H, Cleveland DW. Two distinct classes of keratin genes and their evolutionary significance. *Cell*. 1981;27,75-84.

Fuchs E. Keratins as biochemical markers of epithelial differentiation. *Trends Genet*. 1988;4,277-81.

Fox CH, Johnson FB, Whiting J, Roller PP. Formaldehyde fixation. *J Histochem Cytochem*. 1985;33,845-53.

Galarneau L, Loranger A, Gilbert S, Marceau N. Keratins modulate hepatic cell adhesion, size and G1/S transition. *Exp Cell Res*. 2007;313,179-94.

Gama A, Alves A, Schmitt F. Expression and prognostic significance of CK19 in canine malignant mammary tumours. *Vet J*. 2010;184,45-51.

Gamlem H, Nordstoga K, Glatre E. Canine neoplasia - introductory paper. *APMIS Suppl*. 2008;125,5-18.

Goldman RD, Goldman AE, Green KJ, Jones JC, Jones SM, Yang HY. Intermediate filament networks: organization and possible functions of a diverse group of cytoskeletal elements. *J Cell Sci Suppl*. 1986;5,69-97.

Goldschmidt MH, Dunstan RW, Stannard AA, von Tscharnher C, Walder EJ, Yager JA. Histological Classification of Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin of Domestic Animals. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology. 1998. Second Series, Volume III.

Goldstein NS, Hewitt SM, Taylor CR, Yaziji H, Hicks DG. Recommendations for improved standardization of immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15,124–33.

Gumber S, Fowlkes N, Cho DY. Disseminated sclerosing peritoneal mesothelioma in a dog. *J Vet Diagn Invest*. 2011;23,1046-50.

Hatzfeld M, Franke WW. Pair formation and promiscuity of cytokeratins: formation in vitro of heterotypic complexes and intermediate-sized filaments by homologous and heterologous re-combinations of purified polypeptides. *J Cell Biol*. 1985;101,1826-41.

Hatzfeld M, Weber K. Tailless keratins assemble into regular intermediate filaments in vitro. *J Cell Sci*. 1990;97,317-24.

Head KW, Cullen JM, Dubielzig RR, Else RW, Misdorp W, Patnaik AK, Tateyama S, van der Gagg I. Histological Classification of Tumors of the Alimentary Sytsem of Domestic Animals. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology. 2003. Second Series, Volume X.

Hendrick MJ, Mahaffey EA, Moore FM, Vos JH, Walder EJ. Histological Classification of Mesenchymal Tumors of Skin and Soft Tissues of Domestic Animals. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology. 1998. Second Series, Volume II.

Herrmann H, Bär H, Kreplak L, Strelkov SV, Aebi U. Intermediate filaments: from cell architecture to nanomechanics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8,562-73.

Herrmann H, Wedig T, Porter RM, Lane EB, Aebi U. Characterization of early assembly intermediates of recombinant human keratins. *J Struct Biol*. 2002;137,82-96.

Hirschberger J. Herstellung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper gegen T-Lymphozyten des Huhnes [Dissertation med. vet.]. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 1987.

Höinghaus R, von Wasielewski R, Hewicker-Trautwein M, Freund M, Mischke R. Immunocyto-logical detection of lymph node metastases in dogs with malignant epithelial tumours. *J Comp Pathol*. 2007;137,1-8.

Huitfeldt HS, Brandtzaeg P. Various keratin antibodies produce immunohistochemical staining of human myocardium and myometrium. *Histochemistry*. 1985;83,381-9.

Ijzer J, Schotanus BA, Vander Borgh S, Roskams TA, Kisjes R, Penning LC, Rothuizen J, van den Ingh TS. Characterisation of the hepatic progenitor cell compartment in normal liver and in hepatitis: an immunohistochemical comparison between dog and man. *Vet J*. 2010;184,308-14.

Jahn L, Fouquet B, Rohe K, Franke WW. Cytokeratins in certain endothelial and smooth muscle cells of two taxonomically distant vertebrate species, *Xenopus laevis* and man. *Differentiation*. 1987;36,234-54.

Jaillardon L, Barthélemy A, Goy-Thollot I, Pouzot-Nevoret C, Fournel-Fleury C. Mammary gland carcinoma in a dog with peripheral blood and bone marrow involvement associated with disseminated intravascular coagulation. *Vet Clin Pathol*. 2012;41,261-5.

Jaquemar D, Kupriyanov S, Wankell M, Avis J, Benirschke K, Baribault H, Oshima RG. Keratin 8 protection of placental barrier function. *J Cell Biol*. 2003;161,749–756.

Jockusch BM, Füchtbauer A, Wiegand C, Höhner B. Probing the cytoskeleton by mirko-injection. In: Sefaw JW, Hrsg. *Cell and Molecular Biology of the Cytoskeleton*. 1 Aufl. New York: Plenum Press; 1986. p. 1-40.

Kato K, Uchida K, Nibe K, Tateyama S. Immunohistochemical studies on cytokeratin 8 and 18 expressions in canine cutaneous adnexa and their tumors. *J Vet Med Sci*. 2007;69,233-9.

Kim S, Wong P, Coulombe PA. A keratin cytoskeletal protein regulates protein synthesis and epithelial cell growth. *Nature*. 2006;441,362–365.

Kook PH, Grest P, Raute-Kreinsen U, Leo C, Reusch CE. Addison's disease due to bilateral adrenal malignancy in a dog. *J Small Anim Pract*. 2010;51,333-6.

Kozaki M, Nakamura Y, Iguchi M, Kano R, Watanabe S, Fujiwara K, Hasegawa A. Immunohistochemical analysis of cytokeratin expression in dog skin. *J Vet Med Sci*. 2001;63,1-4.

Ku NO, Darling JM, Krams SM, Esquivel CO, KeeVe EB, Sibley RK, Lee YM, Wright TL, Omary MB. Keratin 8 and 18 mutations are risk factors for developing liver disease of multiple etiologies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003[1];100,6063–8.

Ku NO, Michie S, Resurreccion EZ, Broome RL, Omary MB. Keratin binding to 14–3-3 proteins modulates keratin filaments and hepatocyte mitotic progression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99,4373–8.

Ku NO, Omary MB. A disease- and phosphorylation-related nonmechanical function for keratin 8. *J Cell Biol*. 2006;174,115–25.

Ku NO, Soetikno RM, Omary MB. Keratin mutation in transgenic mice predisposes to Fas but not TNF-induced apoptosis and massive liver injury. *Hepatology*. 2003[2];37,1006–14.

Labelle P, Reilly CM, Naydan DK, Labelle AL. Immunohistochemical characteristics of normal canine eyes. *Vet Pathol*. 2012;49,860-9.

Lai CL, van den Ham R, van Leenders G, van der Lugt J, Mol JA, Teske E. Histopathological and immunohistochemical characterization of canine prostate cancer. *Prostate*. 2008;68,477-88.

Lazarides E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. *Nature*. 1980;283,249-256.

Leong A S-Y, Zaer FS. Antigen retrieval procedures for cell proliferation markers. In Shi SR, Gu J, Taylor CR, Hrsg. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 1. Aufl. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000. p. 181–91.

LeRoy BE, Nadella MV, Toribio RE, Leav I, Rosol TJ. Canine prostate carcinomas express markers of urothelial and prostatic differentiation. *Vet Pathol.* 2004;41,131-40.

LeRoy B, Painter A, Sheppard H, Popiolek L, Samuel-Foo M, Andacht TM. Protein expression profiling of normal and neoplastic canine prostate and bladder tissue. *Vet Comp Oncol.* 2007;5,119-30.

Li XJ, Zhang HY, Lang ZQ, Wei B, Chen HJ, Bu H. Analysis of clinical and pathological features of secretory meningiomas. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006;37,488-91.

Liebich HG. Funktionelle Anatomie der Haussäugetiere und Vögel. 5. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2010.

Llombart-Bosch A, Lopez-Guerrero JA, Peydro-Olaya A. Synovial sarcoma (SS): new perspectives supported by modern technology. *Arkh Patol.* 2002;64,39-47.

Lu X, Lane EB. Retrovirus-mediated transgenic keratin expression in cultured fibroblasts: specific domain functions in keratin stabilization and filament formation. *Cell.* 1990; 62, 681-96.

Magin TM, Vijayaraj P, Leube RE. Structural and regulatory functions of keratins. *Exp Cell Res.* 2007;313,2021–32.

Marettová E, Mareta M. Expression of cytokeratins in the urinary passages. *Gen Physiol Biophys.* 1999;18,102-5.

Margolis SS, Perry JA, Forester CM, Nutt LK, Guo Y, Jardim MJ, Thomenius MJ, Freel CD, Darbandi R, Ahn JH, Arroyo JD, Wang XF, Shenolikar S, Nairn AC, Dunphy WG, Hahn WC, Virshup DM, Kornbluth S. Role for the PP2A/B56delta phosphatase in regulating 14-3-3 release from Cdc25 to control mitosis. *Cell.* 2006;127,759–73.

Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, Ratto A, Sambucco PL, Sestito V, Tanara G, Bocchini V. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med.* 2008;22,976-84.

MeutenDJ, Everitt J, Inskeep W, Jacobs RM, Peleteiro M, Thompson KG. Histological Classification of Tumors of the Urinary System of Domestic Animals. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology. 2004. Second Series, Volume XI.

Miettinen M. Subsets in Spindle Cell Sarcomas. Keratins Are Widespread But Synovial Sarcoma Contains a Distinctive Keratin Polypeptide Pattern and Desmoplakins. American Journal of Pathology. 1991;138,505-13.

Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, Lasota J. Patterns of keratin polypeptides in 110 biphasic, monophasic, and poorly differentiated synovial sarcomas. Virchows Arch. 2000;437,275-83.

Miettinen M, Paetau A. Mapping of the keratin polypeptides in meningiomas of different types: an immunohistochemical analysis of 463 cases. Hum Pathol. 2002;33,590-8.

Miller MA, Ramos-Vara JA, Kleiboeker SB, Larson RL. Effects of delayed or prolonged fixation on immunohistochemical detection of bovine viral diarrhea virus type I in skin of two persistently infected calves. J Vet Diagn Invest. 2005;17,461-3.

Misdorp W, Else RW, Hellmén E, Lipscomb TP. Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology. 1999. Second Series, Volume VII.

Moll R. Cytokeratine als Differenzierungsmarker : Expressionsprofile von Epithelien und epithelialen Tumoren. [Habilschr. med.]. Mainz: Univ. Mainz; 1993.

Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. Histochem Cell Biol. 2008;129,705-33.

Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell. 1982;31,11-24.

Morini M, Bettini G, Morandi F, Burdisso R, Marcato PS. Deciduoid peritoneal mesothelioma in a dog. Vet Pathol. 2006;43,198-201.

Mulisch M, Welsch U. Romeis Mikroskopische Technik. 18. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag; 2010.

Nibe K, Uchida K, Itoh T, Tateyama S. A case of canine apocrine sweat gland adenoma, clear cell variant. Vet Pathol. 2005;42,215-8.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere, Band 2 Eingeweide. 9. unveränderte Auflage. Stuttgart: Parey Verlag; 2004.

Ninomiya F, Suzuki S, Tanaka H, Hayashi S, Ozaki K, Narama I. Nasal and paranasal adenocarcinomas with neuroendocrine differentiation in dogs. Vet Pathol. 2008;45,181-7.

Özgen S, Rasch K, Kropp G, Schoon H-A, Aupperle H, Sieme H et al. Aetiopathogenesis and therapy of equine hydromucometra: preliminary data. Pferdeheilkunde. 1997;13,533-4.

Özgen S. Die Hydromukometra bei der Stute. Untersuchungen zur Ätiopathogenese, diagnostischen Differenzierung und therapeutischen Beeinflussbarkeit. [Dissertation med.vet]. Hannover: Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; 1999.

Ogawa B, Taniai E, Hayashi H, Imaoka M, Machida N, Mitsumori K, Shibutani M. Neuroendocrine carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in a dog. J Vet Diagn Invest. 2011;23,852-6.

Ohr R. "Wirtschaftsfaktor Heimtierhaltung": Zur wirtschaftlichen Bedeutung der Heimtierhaltung in Deutschland. [Heimtierstudie]. Göttingen: Univ. Göttingen, 2014 [cited 2015 Dec 18]. Available from: <https://www.uni-goettingen.de/de/65587.html>.

Ordóñez NG, Mahfouz SM, Mackay B. Synovial sarcoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. Hum Pathol. 1990;21,733-49.

Oriolo AS, Wald FA, Ramsauer VP, Salas PJ. Intermediate filaments: a role in epithelial polarity. Exp Cell Res. 2007;313,2255-64.

Osborn M. Summary. Intermediate filaments. Ann N Y Acad Sci. 1985;455,669-81.

Osborn M, Weber K. Intermediate filaments: cell-type-specific markers in differentiation and pathology. *Cell*. 1982;31,303-6.

Osborn M, Weber K. Tumor diagnosis by intermediate filament typing: a novel tool for surgical pathology. *Lab Invest*. 1983;48,372-94.

Pearse AGE. *Histochemistry, Theoretical and Applied*. 3. Aufl. Boston: Little, Brown, & Co; 1968.

Pérez-Martínez C, García-Iglesias MJ, Durán-Navarrete AJ, Espinosa-Alvarez J, García-Fernández RA, Lorenzana-Robles N, Fernández-Pérez S, García-Marín JF. Histopathological and immunohistochemical characteristics of two canine lipid-rich mammary carcinomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2005;52,61-6.

Ramaekers FCS, Moesker O, Huysmans A, Schaart G, Westerhof G, Wagenaar SS, Herman CJ, Vooijs GP. Intermediate filament proteins in the study of tumor heterogeneity: an in-depth study of tumors of the urinary and respiratory tracts. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;455,614-34.

Ramaekers FCS, Puts JJ, Moesker O, Kant A, Jap PH, Vooijs GP. Differentiel diagnostiek van tumoren bij de mens met behulp van antisera gericht tegen cytoskeletale eiwitten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1983;127,96-9.

Ramos-Vara JA. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet Pathol*. 2005;42,405–26.

Ramos-Vara JA, Kiupel M, Baszler T, Bliven L, Brodersen B, Chelack B, Czub S, Del Piero F, Dial S, Ehrhart EJ, Graham T, Manning L, Paulsen D, Valli VE, West K, American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians Subcommittee on Standardization of Immunohistochemistry. Suggested guidelines for immunohistochemical techniques in veterinary diagnostic laboratories. *J Vet Diagn Invest*. 2008;20,393–413.

Ramos-Vara JA, Miller MA, Boucher M, Roudabush A, Johnson GC. Immunohistochemical detection of uroplakin III, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. *Vet Pathol*. 2003;40,55–62.

Ramos-Vara JA, Miller MA, Johnson GC. Immunohistochemical characterization of canine hyperplastic hepatic lesions and hepatocellular and biliary neoplasms with monoclonal antibody hepatocyte paraffin 1 and a monoclonal antibody to cytokeratin 7. *Vet Pathol.* 2001;38,636-43.

Riccardi E, Grieco V, Verganti S, Finazzi M. Immunohistochemical diagnosis of canine ovarian epithelial and granulosa cell tumors. *J Vet Diagn Invest.* 2007;19,431-5.

Roth J, Ziak M, Guhl B. Nonheating antigen retrieval techniques for light and electron microscopic immunolabeling. In Shi SR, Gu J, Taylor CR, Hrsg. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemistry and Molecular Morphology.* 1. Aufl. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000. p. 275–85.

Rungger-Brändle E, Gabbiani G. The role of cytoskeletal and cytocontractile elements in pathologic processes. *Am J Pathol.* 1983;110,361-92.

Sakai H, Murakami M, Mishima H, Hoshino Y, Mori T, Maruo K, Yanai T. Cytologically atypical anal sac adenocarcinoma in a dog. *Vet Clin Pathol.* 2012;41,291-4.

Sakuma A, Nishiyama S, Yasuno K, Ohmuro T, Kamiie J, Shirota K. A case of canine cutaneous clear cell adnexal carcinoma with prominent expression of smooth muscle actin. *J Toxicol Pathol.* 2010;23,265-9.

Salomon FV, Geyer H, Gille U. *Anatomie für die Tiermedizin.* 1. Aufl. Stuttgart: Enke; 2005.

Sato T, Miyoshi T, Shibuya H, Fujikura J, Koie H, Miyazaki Y. Peritoneal biphasic mesothelioma in a dog. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2005;52,22-5.

Schiller DL, Franke WW, Geiger B. A subfamily of relatively large and basic cytokeratin polypeptides as defined by peptide mapping is represented by one or several polypeptides in epithelial cells. *EMBO J.* 1982;1,761-9.

Schotanus BA, van den Ingh TS, Penning LC, Rothuizen J, Roskams TA, Spee B. Cross-species immunohistochemical investigation of the activation of the liver progenitor cell niche in different types of liver disease. *Liver Int.* 2009;29,1241-52.

Schweizer J, Bowden PE, Coulombe PA, Langbein L, Lane EB, Magin TM, Maltais L, Omary MB, Parry DA, Rogers MA, Wright MW. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol.* 2006;174,169–74.

Shiraki A, Hojo Y, Tsuchiya T, Wang L, Ohishi T, Suzuki K, Mitsumori K, Shibutani M. Complex apocrine carcinoma with dominant myoepithelial proliferation in a dog. *J Vet Med Sci.* 2012;74,801-4.

Sorenmo KU, Goldschmidt M, Shofer F, Goldkamp C, Ferracone J. Immunohistochemical characterization of canine prostatic carcinoma and correlation with castration status and castration time. *Vet Comp Oncol.* 2003;1,48-56.

Shi S-R, Cote RJ, Shi Y, Taylor CR. Antigen retrieval technique (Appendix). In Shi SR, Gu J, Taylor CR, Hrsg. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 1. Aufl. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000[2]. p. 311–33.

Shi S-R, Cote RJ, Taylor CR. Antigen retrieval immunohistochemistry: past, present, and future. *J Histochem Cytochem.* 1997;45,327-43.

Shi S-R, Gu J, Turens F, Cote RJ, Taylor CR. Development of the antigen retrieval technique: philosophy and theoretical base. . In Shi SR, Gu J, Taylor CR, Hrsg. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 1. Aufl. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000[1]. p. 593-625.

Shi S-R, Key ME, Kalra KL. Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem.* 1991;39,741–8.

Slyter MV, Boosinger TR, Pool RR, Dämmrich K, Misdorp W, Larsen S. *Histological Classification of Bone and Joint Tumors of Domestic Animals*. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology. 1994. Second Series, Volume I.

Steinert PM, Roop DR. Molecular and cellular biology of intermediate filaments. *Annu Rev Biochem.* 1988;57,593-625.

Sun TT, Eichner R, Bonitz P. Classification of epidermal keratins according to their immunoreactivity, isoelectric point, and mode of expression. *J Cell Biol.* 1984;98,1388-96.

Suter MM, Greenberger LJ, Wilkinson JE, Lewis RM. Differential expression of cell surface antigens of canine keratinocytes defined by monoclonal antibodies. *J Histochem Cytochem.* 1990;38,541-9.

Theerawatanasirikul S, Suriyaphol G, Thanawongnuwech R, Sailasuta A. Histologic morphology and involucrin, filaggrin, and keratin expression in normal canine skin from dogs of different breeds and coat types. *J Vet Sci.* 2012;13,163-70.

Thudi NK, Shu ST, Martin CK, Lanigan LG, Nadella MV, Van Bokhoven A, Werbeck JL, Simmons JK, Murahari S, Kisseberth WC, Breen M, Williams C, Chen CS, McCauley LK, Keller ET, Rosol TJ. Development of a brain metastatic canine prostate cancer cell line. *Prostate.* 2011;71,1251-63.

Thuróczy J, Oppe N, Scheuermann E, Perge E, Tibold A, Balogh L Expression pattern of markers in the canine ovarian cycle. *Reprod Domest Anim.* 2009;44,71-5.

Tong X, Coulombe PA. Keratin 17 modulates hair follicle cycling in a TNFalpha-dependent fashion. *Genes Dev.* 2006;20,1353–64.

Valli VE, Jacobs RM, Parodi AL, Vernau W. Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology. 2002. Second Series, Volume VIII.

van Sprundel RG, van den Ingh TS, Desmet VJ, Katoonizadeh A, Penning LC, Rothuizen J, Roskams T, Spee B. Keratin 19 marks poor differentiation and a more aggressive behaviour in canine and human hepatocellular tumours. *Comp Hepatol.* 2010;9,4-15.

Vascellari M, Baioni E, Ru G, Carminato A, Mutinelli F. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet Res.* 2009;5,39.

Vascellari M, Carminato A, Camali G, Melchioti E, Mutinelli F. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis in a dog: histological and immunohistochemical characterization. *J Vet Diagn Invest.* 2011;23,135-9.

Virtanen I, Miettinen M, Lehto VP, Kariniemi AL, Paasivuo R. Diagnostic application of monoclonal antibodies to intermediate filaments. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;455,635-48.

Vos JH, van den Ingh TS, Misdorp W, Ramaekers FC, van Mil FN, de Neijs M. Keratin staining of canine epithelial tissues by a polyclonal antiserum. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1989;36,374-85.

Vos JH, van den Ingh TS, de Neijs M, van Mil FN, Ivanyi D, Ramaekers FC. Immunohistochemistry with keratin and smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine digestive tract and extramural glands. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1992[1];39,241-57.

Vos JH, van den Ingh TS, de Neijs M, van Mil FN, Ivanyi D, Ramaekers FC. Immunohistochemistry with keratin monoclonal antibodies in canine tissues: urogenital tract, respiratory tract, (neuro-)endocrine tissues, choroid plexus and spinal cord. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1992[2];39,721-40.

Vos JH, van den Ingh TS, Ramaekers FC, de Neijs M, van Mil FN, Ivanyi D. Keratin and vimentin distribution patterns in the epithelial structures of the canine anal region. *Anat Rec.* 1992[3];234,391-8.

Vos JH, van den Ingh TS, Misdorp W, Molenbeek RF, van Mil FN, Rutteman GR, Ivanyi D, Ramaekers FC. Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and alpha-smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: normal mammary tissue. *Vet Q.* 1993[2];15,102-7.

Vos JH, van den Ingh TS, Misdorp W, Molenbeek RF, van Mil FN, Rutteman GR, Ivanyi D, Ramaekers FC. Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and alpha-smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: benign mammary tumours and duct ectasias. *Vet Q.* 1993[3];15,89-95.

Vos JH, van den Ingh TS, Misdorp W, Molenbeek RF, van Mil FN, Rutteman GR, Ivanyi D, Ramaekers FC. Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and alpha-smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: malignant mammary tumours. *Vet Q.* 1993[4];15,96-102.

Vos JH, van den Ingh TS, Ramaekers FC, Molenbeek RF, de Neijs M, van Mil FN, Ivanyi D. The expression of keratins, vimentin, neurofilament proteins, smooth muscle actin, neuron-specific enolase, and synaptophysin in tumors of the specific glands in the canine anal region. *Vet Pathol.* 1993[1];30,352-61.

Walter JH. A cytokeratin profile of canine epithelial skin tumours. *J Comp Pathol.* 2000;122,278-87.

Walter JH. Cytokeratins in the canine epidermis. *Vet Dermatol.* 2001;12,81-7.

Webster JD, Miller MA, Dusold D, Ramos-Vara J. Effects of prolonged formalin fixation on diagnostic immunohistochemistry in domestic animals. *J Histochem Cytochem.* 2009;57,753-61.

Weinhausen B, Nolting JF, Olendrowitz C, Langfahl-Klabes J, Reynolds M, Salditt T, Köster S. X-ray nano-diffraction on cytoskeletal networks. *New Journal of Physics.* 2012;14.

Werner M, Chott A, Fabiano A, Battifora H. Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2000;24,1016–9.

Wilcock B, Dubielzig RR, Render JA. Histological Classification of Ocular and Otic Tumors of Domestic Animals. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology. 2002. Second Series, Volume IX.

Wilson RB, Holscher MA, West WR. Choroid plexus carcinoma in a dog. *J Comp Pathol.* 1989;100,323-6.

Windoffer R, Beil M, Magin TM, Leube RE. Cytoskeleton in motion: the dynamics of keratin intermediate filaments in epithelia. *J Cell Biol.* 2011;194,669-78.

Yaziji H, Barry T. Diagnostic immunohistochemistry: what can go wrong? *Adv Anat Pathol.* 2006;13,238–46.

Zatloukal K, Stumptner C, Lehner M, Denk H, Baribault H, Eshkind LG, Franke WW. Cytokeratin 8 protects from hepatotoxicity, and its ratio to cytokeratin 18 determines the ability of hepatocytes to form Mallory bodies. *Am J Pathol.* 2000;156,1263–74.

Zarbo RJ, Gown AM, Nagle RB, Visscher DW, Crissman JD. Anomalous cytokeratin expression in malignant melanoma: one- and two-dimensional western blot analysis and immunohistochemical survey of 100 melanomas. *Mod Pathol.* 1990;3,494-501.

9 ANHANG

9.1 Verfahrensschritte Fixierung

9.1.1 Herstellung 4%iges gepuffertes Formalin

Verdünnung (1:8)

- 2100 ml Leitungswasser
- 300 ml Formaldehyd (35%ig)

Gepufferte Stammlösung

- 25 g Calciumcarbonat
- 60 l Formaldehyd (4%ig)

9.1.2 Fixierdauer

Die Fixierdauer der Proben aus dem Sektionsgut beträgt verfahrensbedingt entweder 1 Tag, 3 Tage oder 4 Tage. Die Fixierdauer der Proben aus dem Einsendungsgut ist im Detail unbekannt.

9.2 Verfahrensschritte der immunhistologischen Untersuchungen

9.2.1 Vorbehandlung

Das Aufziehen der 3-4 µm dicken Schnitte erfolgte auf Super-Frost Plus Objektträger (Fa. Menzel-Gläser), mind. 30 min Trocknen bei Raumtemperatur vor einem Ventilator, anschließend Lagerung bei Raumtemperatur bis zur Durchführung der immunhistologischen Reaktion

Entparaffinierung und Rehydrierung

- 2 x 10 min Xylol
- 2 x 3 min Isopropanol
- 3 min 96% Alkohol

Inaktivierung der endogenen Peroxidase

- 30 min in Methanol mit zeitnah zugesetztem 0,5% H₂O₂ bei Raumtemperatur (Perhydrol 30% H₂O₂ p.a., 7210, E. Merck, Darmstadt)

Waschen in TBS

- Zur Vorbereitung der Gewebe auf die folgende immunhistologische Reaktion folgte im Anschluss an die Vorbehandlung ein Waschen in TBS

9.2.2 Besondere Verfahren

Bevor die Objektträger mit den aufgetragenen Schnitten für die weitere Reaktion in die Coverplates® verbracht wurden, erfolgte bei den Geweben für den Nachweis der CK AE1/AE3, CK 8; CK 13, CK 14 und CK 20 eine Vorbehandlung mittels Zitratpuffer, während die Gewebe zum Nachweis der CK 7, 17 und 19 einer Proteasevorverdauung unterzogen wurden.

Zitrat-Behandlung

- 10 mM Zitratpuffer (pH 6,0) auf 96°C erhitzen
- 25 min Kochen der Schnitte in 96°C heißem Zitratpuffer
- 20 min bei Zimmertemperatur abkühlen lassen
- Spülen in TBS

Protease-Behandlung

- 5 min in Aqua dest. bei 100°C hitzebehandeln (nur CK 17)
- 5 min Spülen der Schnitte in PBS bei 37°C
- 5 min inkubieren der Schnitte in 0,05% Protease in PBS bei 37°C (bakterielle Protease Typ XXIV, P8038, Sigma Chemie, Deisenhofen)
- 3 x 5 min Spülen der Schnitte in eiskaltem TBS

9.2.3 Antigennachweis mittels monoklonaler Antikörper nach der PAP-Methode

- Wechseln aus der Küvette in Coverplates® (721100013 Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main)
- Einbringen von je 100 µl des in 1% Bovines Serumalbumin (Bovines Serumalbumin, 3895 Boehringer, Mannheim) in TBS verdünnten Primärantikörpers (bzw. des Kontrollserums) in die Coverplates® (vgl. Tab. 9.2.6 Anh. S. 4)
- Inkubation über Nacht bei 4°C
- Spülen durch Einbringen von 2 ml TBS je Coverplate®
- Einbringen von je 100 µl Ratte-anti-Maus IgG 1:100 in 1% Bovines Serumalbumin in TBS je Coverplate®
- 30 min Inkubation bei Raumtemperatur
- Spülen durch Einbringen von 2 ml TBS je Coverplate®

- Einbringen von je 100 µl Maus-PAP 1:500 in 1% Bovines Serumalbumin in TBS je Coverplate®
- 30 min Inkubation bei Raumtemperatur
- Spülen durch Einbringen von je 2 ml TBS je Coverplate®

9.2.4 Standard zur Nachbehandlung (DAB)

- Wechseln der Objektträger aus den Coverplates® in eine Küvette
- 10 min Inkubation der Schnitte unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in 0,05%igem 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB, Fluka, Feinchemikalien GmbH, Neu Ulm) mit 0,01% H₂O₂ (30%) 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1) bei Raumtemperatur
- 3 x 5 min Waschen in TBS bei Raumtemperatur
- 5 min Waschen in Aqua dest. bei Raumtemperatur
- 10 sec Gegenfärbung mit PAPANICOLAOU's Lösung und 10 min Bläuen in Leitungswasser
- Je 3 min Entwässern in der aufsteigenden Alkoholreihe
- 10 min Xylol
- Eindecken der Objektträger

9.2.5 Standard zum Nachweis mittels Histofine® Verstärkersystem

Die Gewebe zum Nachweis der CK 14 und 17 wurden zur Signalverstärkung mittels des Histofine Färbesystems gefärbt.

- 30 min Inkubation der Schnitte unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in 100 µl Histofine Färbesystem unter Verwendung des PAP Maus Antikörpers
- 3 x 5 min Waschen in TBS bei Raumtemperatur
- Wechseln der Objektträger aus den Coverplates® in eine Küvette
- 10 min Inkubation der Schnitte unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in 0,05%igem 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB, Fluka, Feinchemikalien GmbH, Neu Ulm) mit 0,01% H₂O₂ (30%) 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1) bei Raumtemperatur
- 3 x 5 min Waschen in TBS bei Raumtemperatur
- 5 min Waschen in Aqua dest. bei Raumtemperatur
- 10 sec Gegenfärbung mit PAPANICOLAOU's Lösung und 10 min Bläuen in Leitungswasser
- 3 x 10 min Xylol (Entwässern)
- Eindecken der Objektträger

9.2.6 Verwendete Antikörper und Seren

In der Tab. 9.2.6 sind alle in der Studie Verwendung findende Primärantikörper, deren Verdünnung, Vorbehandlung, Spezifität und die Bezugsquelle wiedergegeben.

Tabelle 9.2.6: Verwendete Marker für die Immunhistologie

Zytokeratin	Marker/ Clone	Spezifität	Verdün- nung	Histo- fine©*	Vorbe- handlung	Firma
CK 10, 14, 15, 16, 19/ CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	AE1/AE3	Maus- Antihuman	1 : 50	-	Z	Dako , Agilent Technologies, Santa Clara, CA 95051, U.S.A
CK 7	OV-TL 12/30	Maus- Antihuman	1 : 100	-	P	DIANOVA GmbH, 20354 Hamburg, GERMANY
CK 8	NCL-CK8- TS1	Maus- Antihuman	1 : 50	-	Z	Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle Upon Tyne, U.K.
CK 13	AE 8	Maus-Anti- kaninchen	1 : 50	-	Z	Santa Cruz Bio- technology, Inc., Dallas, Texas 75220, U.S.A.
CK 14	NCL-LL002	Maus- Antihuman	1 : 20	+	Z	Leica Biosystems
CK 17	E 3	Maus- Antihuman	1 : 20	+	P/H	Santa Cruz
CK 19	NCL-CK19	Maus- Antihuman	1 : 100	-	P	Leica Biosystems
CK 20	Clone Ks 20.8	Maus- Antihuman	1 : 10	-	Z	DIANOVA

Legende Tab. 9.2.6:

P: Proteasevorbehandlung; Z: Zitratvorbehandlung; H: Hitzevorbehandlung; * Färbesystem mit Komplexverstärker (Firma: medac diagnostika, medac GmbH, Theaterstraße 6, D-22880 Wedel)

9.2.7 Lösungen und Puffer

Tris-buffered saline (TBS, pH 7,6)

Stammlösung:

- 60,57 g Tris (hydroxymethyl)-aminomethan (Roth, 48552)
- 610 ml Aqua dest.
- 390 ml HCl 1N (Merck, 109970)

Gebrauchslösung:

- 100 ml Stammlösung
- 900 ml 0,8% NaCl (Merck, 106400) in Aqua dest.

Phosphate-buffered saline (PBS, pH 7,2, 300 mOsm)**Stammlösung:**

- 42 g NaCl krist. (Merck, 106400)
- 9,26 g Na₂HPO₄ x 2H₂O p.a. (Merck, 106580)
- 2,15 g KH₂PO₄ (Merck, 105104)
- Aqua bidest. ad 100 ml

Gebrauchslösung:

- Verdünnung der Stammlösung 1:5 in Aqua bidest.

Zitratpuffer (10 mM, pH 6,0)**Stammlösung A:**

- 0,1 M Zitronensäure (Merck, 100247)
- (21,01 g C₆H₈O₇ x H₂O in 1000 ml Aqua dest.)

Stammlösung B:

- 0,1 M Natriumcitrat (Merck, 106448)
- (29,41 g C₆H₅O₇Na₃ x H₂O in 1000 ml Aqua dest.)

Gebrauchslösung:

- 9 ml Stammlösung A und 41 ml Stammlösung B mit 450 ml Aqua dest. auf 500 ml auffüllen und mischen.

Imidazol/HCl-Puffer 0,1 M (pH 7,1)

- 6,81 g Imidazol (Merck, 104716)
- Aqua dest. ad 1000 ml
- Zugabe von 500 ml 0,1 M HCl

Diaminobenzidintetrahydrochlorid-Lösung (DAB)

- 100 mg DAB (Fluka, 32750) in 200 ml 0,1 M Imidazol/HCl-Puffer (pH 7,1) lösen und mischen (Magnetrührer).
- Filtrieren und unmittelbar vor Gebrauch 70 µl H₂O₂ (30%) (Merck, 107210) zugeben.

PAPANICOLAOUs Lösung

- PAPANICOLAOUs Lösung (Merck, 109254) und Aqua dest. im Verhältnis 1:20 mischen und filtrieren.

Merthiolat-Gebrauchslösung

- 10 g Ethylenmercurithiosalicylat-Natrium (Merthiolat) (Sigma, T 5125)
- 100 ml 0,8% NaCl (Merck, 106400)

9.3 Für die Immunhistologie verwendete Positivkontrollen und Primärantikörper

In Tab. 9.3.1 sind die in der immunhistologischen Bearbeitung mitgeführten Kontrollen gelistet. Dabei handelt es sich um die in der Routinediagnostik am Institut für Veterinär-Pathologie verwendeten Positivkontrollen.

Tabelle 9.3.1

Antigen	Positivkontrolle	Tierart
AE1/AE3	Haut	Hund
CK 7	Mamma	Hund
CK 8	Uterus	Hund
CK 13	Augenlid, Ösophagus	Hund
CK 14	Ceruminaldrüsen	Hund
CK 17	Rektum	Hund
CK 19	Mamma	Hund
CK 20	Dickdarm	Hund

9.4

9.4 Tabellen

Tabelle 9.4.1: Nomenklatur der humanen Zytokeratine (SCHWEIZER et al. 2006)

Keratin Typen	Typ I	Typ II
Epitheliale Keratine	CK 9	CK 1
	CK 10	CK 2
	CK 12	CK 3
	CK 13	CK 4
	CK 14	CK 5
	CK 15	CK 6a
	CK 16	CK 6b
	CK 17	CK 6c
	CK 18	CK 7
	CK 19	CK 8
	CK 20	CK 76
	CK 23*	CK 77
	CK 24*	CK 78*
		CK 79*
		CK 80*
Haarfollikelspezifische epitheliale Keratine	CK 25	CK 71
	CK 26	CK 72
	CK 27	CK 73
	CK 28	CK 74
		CK 75
Haarkeratine	CK 31	CK 81
	CK 32	CK 82
	CK 33a	CK 83
	CK 33b	CK 84
	CK 34	CK 85
	CK 35	CK 86
	CK 36	
	CK 37	
	CK 38	
	CK 39	
	CK 40	

Legende Tab. 9.4.1: * Zytokeratinlokalisation bisher noch unbekannt, lediglich Informationen über Genexpression verfügbar

Tabelle 9.4.2: Vergleich der bekannten Zytokeratinexpression bei Mensch (MOLL (1993)) und Hund (Literatur) mit der vorliegenden Studie 2016 (Hund aktuell)

Organ	Epithel- population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
respira- torisches Epithel	Zylinder- zellen	Mensch		++	++	+	(+) [#]	+	++	-
		Hund (Literatur)	+++ ^a	++ ^d	+ ^c		- ^c		+ ^c	- ^d
		Hund (aktuell)	+++	+/-	++/ +	- (+)	-	-	+++	- (G)
respira- torisches Epithel	Basal- zellen	Mensch		-	+	-	(+) [#]	++	++	-
		Hund (Literatur)	+++ ^a	- ^d	+ ^c		+ ^c		+ ^c	- ^d
		Hund (aktuell)	+++	+/-	+/-	+	-	-	+++	-
Lunge	Alveolar- epithel	Mensch		++	++	-	- [#]	-	++	-
		Hund (Literatur)		+ ^d	+ ^c		- ^c		- ^c	- ^d
		Hund (aktuell)	++	+	-	-	-	-	++	-
unver- horntes mukosales Platten- epithel	Basale Keratino- zyten	Mensch		-	- ⁺	-	+	++	+	-
		Hund (Literatur)	+++ ^a	- ^d	- ^b		+ ^b		- ^b	- ^d
		Hund (aktuell)	+	-	-	+	++	-	- (A)	-
unver- horntes mukosales Platten- epithel	Supra- basale Keratino- zyten	Mensch		-	-	++	-	++	-	-
		Hund (Literatur)	+++ ^a	- ^d	- ^b		- ^b		- ^b	- ^d
		Hund (aktuell)	+	-	-	+	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.2: Vergleich Zytokeratinexpression

Organ	Epithel-population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Magen-schleim-haut	Foveolar-epithel	Mensch		-	+++ *	-	_#	-	+++	+++
		Hund (Literatur)		_d	+ ^b		_b		+ ^b	+++ d
		Hund (aktuell)	+++	-	++	-	-	-	+++/ +++	+/-
Magen-schleim-haut	Corpus-drüsen	Mensch		(+)	++ [*]	-	_#	-	++	-
		Hund (Literatur)		_d	+ ^b		_b		_b	+++ ^d
		Hund (aktuell)	+	-	+	+	+	-	++	- (+)
Magen-schleim-haut	Antrum-drüsen (basal)	Mensch		-	+++ *	-	_#	-	++	-
		Hund (Literatur)		_d	+ ^b		_b		_b	+++ ^d
		Hund (aktuell)	- (A)	-	-	-	-	-	+	-
Magen-schleim-haut	Antrum-drüsen (luminal)	Mensch		-	+++ *	-	_#	-	+++	(+) ^a
		Hund (Literatur)		_d	+ ^b		_b		+ ^b	+++ ^d
		Hund (aktuell)	+++	+	++	+	-	- (A)	+++	-
Dünn-darm	Zotten-epithel	Mensch		-	+++ *	-	_#		+++	+++
		Hund (Literatur)	+++ ^a	_d	+ ^b		_b		_b	+++ d
		Hund (aktuell)	++	-	+	- (A)	-	-	++	+

Fortsetzung Tabelle 9.4.2: Vergleich Zytokeratinexpression

Organ	Epithel-population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Dünndarm	Krypten-epithel	Mensch		-	++ +*	-	_#		++ +	+
		Hund (Literatur)	+++ ^a	_d	+ ^b		_b		_b	+++ ^d
		Hund (aktuell)	+	-	+	-	-	-	+	(+)
Dickdarm	Oberflächen-epithel	Mensch		-	++ +*	-	_#		++ +	++ +
		Hund (Literatur)	+++ ^a	_d	+ ^b		_b		_b	++ + ^d
		Hund (aktuell)	++	-	++	(+)	-	-	++	+
Dickdarm	Krypten-epithel	Mensch		-	++ +*	-	_#		++ +	+
		Hund (Literatur)	+++ ^a	_d	+ ^b		_b		_b	
		Hund (aktuell)	+	-	+	(+)	-	-	+	-
Leber	Hepatozyten	Mensch		-	++	-	-	-	-	-
		Hund (Literatur)	_a	_d	+ ^b		_b		_b	_d
		Hund (aktuell)	-	-	-	-	-	-	-	-
Leber	Gallengänge	Mensch		++	++	-	-	-	++	-
		Hund (Literatur)	+ ^a	+++ ^d	+ ^b		_b		_b	(+) ^d
		Hund (aktuell)	++	+	+	-	-	-	+++	- (A)
Gallenblase	Epithelzellen	Mensch		++	++	-	-	-	++	-(+)
		Hund (Literatur)	+ ^a	+ ^b	+ ^b		_b		+ ^b	
		Hund (aktuell)	++	-	-	-	-	-	+	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.2: Vergleich Zytokeratinexpression

Organ	Epithel- population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
exokrines Pankreas	Aus- führungs- gänge	Mensch		++	+++ *	-	-/+ [#]		+++	-
		Hund (Literatur)	+ ^a	+++ d	+ ^b		- _b		- _b	- _d
		Hund (aktuell)	++	+++/ +++	+	-	-	-	+++	-
exokrines Pankreas	Azini	Mensch		-/+	+++ *	-	- _#		-	-
		Hund (Literatur)	- ^a	- _d	+ ^b		- _b		- _b	- _d
		Hund (aktuell)	+	-	+	-	-	-	+	-
Niere	Glomeru- lum viszerale Blatt	Mensch		-	-	-	- _#	-	-	-
		Hund (Literatur)		- _c	- _c		- _c		- _c	- _d
		Hund (aktuell)								
Niere	Glomeru- lum parietales Blatt	Mensch		+	++	-	- _#	+	++	-
		Hund (Literatur)		- _c	- _c		- _c		- _c	- _d
		Hund (aktuell)			- (A)	-	-	- (A)	-	-
Niere	Proximaler Tubulus <i>Pars convoluta</i>	Mensch		(+)	+++	-	- _#	-	+	-
		Hund (Literatur)	+ ^a	- _c	(+) ^c		+ ^c		- _c	++ ^d
		Hund (aktuell)			- (A)	-	-	-	-	-
Niere	Proximaler Tubulus <i>Pars recta</i>	Mensch		-	+++	-	- _#	-	+	-
		Hund (Literatur)	+ ^a	- _c	(+) ^c		+ ^c		- _c	++ ^d
		Hund (aktuell)			- (A)	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.2: Vergleich Zytokeratinexpression

Organ	Epithel-population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Niere	Distaler Tubulus <i>Pars recta</i>	Mensch		-	+++	-	- [#]	-	(+)	-
		Hund (Literatur)	+ ^a	+ ^c	+ ^c		+ ^c		- ^c	++ ^d
		Hund (aktuell)	++	+	+	- (A)	- (G)	-	+	-
Niere	Distaler Tubulus	Mensch		-	+++	-	- [#]	-	(+)	-
		Hund (Literatur)	+ ^a	+ ^c	+ ^c		+ ^c		- ^c	++ ^d
		Hund (aktuell)	++	+	+	- (A)	- (G)	-	+	-
Niere	Sammel- rohr (kortikal)	Mensch		+	+++	-	- [#]	-	+++	-
		Hund (Literatur)	+ ^a	+ ^c	+ ^c		+ ^c		- ^c	
		Hund (aktuell)	+/+ +	+	+	- (A)	-	- (A)	++	-
Niere	Sammel- rohr (medulär)	Mensch		++	+++	-	- [#]	-	++	-
		Hund (Literatur)		+ ^c	+ ^c		+ ^c		- ^c	++ ^d
		Hund (aktuell)	+++	++	++	+/-	-	-	++	- (+)
Urothel	Basal- zellen	Mensch		+++	+++	++	(+)	(+)	+++	-
		Hund (Literatur)		++ ^d	+ ^c		+ ^c		- ^c	- ^d
		Hund (aktuell)	++	+	+	- (+)	- (A)	-	++	- (G)
Urothel	Inter- mediär- zellen	Mensch		+++	+++	++	-	-	+++	-
		Hund (Literatur)								
		Hund (aktuell)	++	+/+ +	+	- (+)	-	-	++	- (+)

Fortsetzung Tabelle 9.4.2: Vergleich Zytokeratinexpression

Organ	Epithel- population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Urothel	Schirm- zellen	Mensch		+++	+++	-	-	-	+++	+
		Hund (Literatur)		+++ d	+ ^c		- _c		+ ^c	- _d
		Hund (aktuell)	+++	+	+	- (+)	-	-	++	- (+)
Haut	Merkel- zellen	Mensch		+	+++		- _#	- _°	+++	++
		Hund (Literatur)		- _d						+++ d
		Hund (aktuell)	-	-	-	-	-	-	-	+
verhorntes kutanes Platten- epithel	Basale Keratino- zyten	Mensch		-	-	-	++	-	-	-
		Hund (Literatur)	+ ^e	- _d	- _b	- _e	+ ^e	- _e	- _b	- _d
		Hund (aktuell)	+	-	-	+	+++	-	-	-
verhorntes kutanes Platten- epithel	Supra- basale Keratino- zyten	Mensch		-	-	-	-	-	-	-
		Hund (Literatur)	+ ^e	- _d	- _b	- _e	- _e	- _e	- _b	- _d
		Hund (aktuell)	+	-	-	-	-	-	-	-
Mamma (Alveolen)	Luminales Epithel	Mensch		+++	+++ *	+	+	-	+++	-
		Hund (Literatur)		+++ ^d					+++ ^g	+ ^d
		Hund (aktuell)	++/ +++	++	+	- (+)	-	-	+++	-
Mamma (Alveolen)	Myo- epithel	Mensch		-	- [*]	-	(+)	+	-	-
		Hund (Literatur)		- _d					- _g	- _d
		Hund (aktuell)	+	-	-	+/-	++	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.2: Vergleich Zytokeratinexpression

Organ	Epithel-population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Mamma (Ausführ- ungs- gänge)	Luminale Epithel- zellen	Mensch		++ +	++ +*	++	+/+ +	-	++ +	-
		Hund (Literatur)		- ^d					++ ^g	++ ^d
		Hund (aktuell)	+++	++/ +++	+	+	-	-	+++	-
Mamma (Ausführ- ungs- gänge)	Myo- epithel	Mensch		-	-*	-	++ +	+	-	-
		Hund (Literatur)		- ^d					- ^g	- ^d
		Hund (aktuell)	+	-	-(+)	+	+++	-	-(A)	-
Uterus	Endo- metrium	Mensch		++ ++	++ +	-	- [#]	-	++ +	-
		Hund (Literatur)		++ + ^d	++ + ^c		- ^c		- ^c	++ ^d
		Hund (aktuell)	++	+	-(+)	-(A)	-(A)	-	++	-(G)
Ovar	Ober- flächen- epithel	Mensch		++ +	++ +	-	- [#]	-	++ +	-
		Hund (Literatur)	+++ ^f	++ + ^{d, f}	++ + ^c		- ^c		- ^c	- ^d
		Hund (aktuell)	++	+	+/-	-(+)	+/-	-	++	-
Ovar	Follikel- epithel- zellen	Mensch		-	++	-	-	-	-	-
		Hund (Literatur)	+++ ^f	- ^f	- ^c		- ^c		- ^c	
		Hund (aktuell)	++	+/-	+	+	-(G)	-	++	-
Platten- epithel Cervix uteri	Reifes Portio- epithel	Mensch		-	-(+)	++ +	++	-	+	-
		Hund (Literatur)		- ^d						- ^d
		Hund (aktuell)	+	-	-	+	++	-	-(A)	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.2: Vergleich Zytokeratinexpression

Organ	Epithel-population	Quelle	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Übergangs- epithel Cervix uteri	Luminal- zellen	Mensch		+	+++	-	-	-	+++	-
		Hund (Literatur)		+ ^c	+ ^c		+ ^c		+ ^c	
		Hund (aktuell)	++	-	-	+	-	++	++	-
Übergangs- epithel Cervix uteri	Basal- zellen (Reserve- zellen)	Mensch		++	+++	-	-	++	+++	-
		Hund (Literatur)		- ^c	+ ^c		+ ^c		- ^c	
		Hund (aktuell)	+	-	-	+	++	-	++	-
Serosa	Mesothel	Mensch		++	++	-	++ [#]	-	++	-
		Hund (Literatur)		+++ _d	+ ^b		- _b		+ ^b	- _d
		Hund (aktuell)	++/ +++	+	+	-	-	-	++	-

Legende zu Tab. 9.4.2 :

Umrechnung IRS: Grad**(vorliegende Studie)**

IRS

0

m/M kleiner 0,5

0,5-3,99

4,0-6,99

7,0-10

Daten in der Literatur abweichend von der vorliegenden Studie

Keine Daten in der Literatur vorhanden

Umrechnung IRS:Grad

Grad

-

-(+) u. -

/+

+

++

+++

(Literatur)

Negativ

Dezent

Geringgradig

Mittelgradig

Hochgradig

Zusatzkennzeichnung**A**

Ausreißer

G

„Grundrauschen“

F

falsch positiv

#

Ergebnis für das Partnerzytokeratin CK 5

*

Ergebnis für das Partnerzytokeratin CK 18

o

Ergebnis für CK 9-17

Quellen

Mensch

MOLL (1993)

Hund

a

CARDONA et al. (1989)

b

VOS et al. (1992) [1]

c

VOS et al. (1992) [2]

d

ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. (1999)

e

WALTER (2001)

f

RICCARDI et al. (2007)

g

GAMA et al. (2010)

aktuell

Vorliegende Studie

Tabelle 9.4.3: Literaturzusammenfassung Zytokeratinexpression beim Hund

Autor	Organ	Jahr	Anzahl Tiere	Antikörper- klone	Fixier- ung
Normalgewebe					
Gewebesammlung					
VOS et al. (1989)	Haut, Pfote, Zunge, Pharynx, Parotis, Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon, Analsack, Larynx, Trachea, Lunge, Pankreas, Niere, Nebenniere, Schilddrüse, Leber, Gallenblase, Harnröhre, Prostata, Nebenhoden, Hoden, Mamma, Ovar, Uterus, Vagina und Vulva	1989	3	human skin, poly	f, Carnoy's Lösung
CARDONA et al. (1989)	Haut, Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Colon, Rektum, Leber, Gallenblasen, Pankreas, Harnblase, Niere, Bronchien, Speicheldrüse, Milz, Thymus, Nebenniere, Gehirn, Herz- und Skelettmuskulatur	1989	1	AE1/AE3, CAM5.2, 35BH11, 34BE12, PKK1, MAK-6	Ethanol
SUTER et al. (1990)	Haut, Zunge, Lippe, Nase, Fußsohle, Anus, Vagina, Thymus, Speicheldrüse, Dünndarm, Dickdarm, Pankreas, Leber, Lunge, Trachea, Ovar, Uterus, Mamma, Hoden, Prostata, Niere, Harnblase, Harnleiter, Nebenniere, Schilddrüse	1990	k.A.	selbst-generierter monoklonale Antikörper	g
DESNOYERS et al. (1990)	Haut, Trachea, Lunge, Dünn- und Dickdarm, Leber, Pankreas, Speicheldrüse, Ösophagus, Mamma, Hoden, Schilddrüse, Niere, Herz, Skelettmuskel, Lymphknoten, Milz, Gehirn	1990	1	AE1/AE3	f

Fortsetzung Tabelle 9.4.3: Literaturzusammenfassung Zytokeratinexpression beim Hund

Autor	Organ	Jahr	Anzahl Tiere	Antikörperklone	Fixierung
VOS et al. [1] (1992)	Darm + Anhangsdrüsen (Zunge, Pharynx, weicher Gaumen, Parotis, Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Zäkum, Colon, Rektum, Leber, Gallenblase und Pankreas)	1992	k.A.	RCK 105 (CK 7), RCK 103(CK 5 u.a.), RCK 102 (CK 5, 8), CAM 5.2 (CK 8), RGE 53(CK 18), DE-K18 (CK 18), LP2K (CK 19), 6b10 (CK 4) DE-K10 (CK 10), RKSE 60 (CK 10), RCK 107 (CK 14), 8.7 (CK 14, 17)	g
VOS et al. [2] (1992)	Niere, Harnblase, Harnröhre, Prostata, Nebenhoden, Hoden, Ovar, Uterus, Zervix, Vagina, Vulva, Trachea, Lunge, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebenniere, Plexus Choroideus, Rückenmark	1992	k.A.	siehe VOS et al. [1] (1992)	g
ESPINOSA DE LOS MONTE-ROS et al. (1999)	Haut, orale Mukosa, Zunge, Tonsille, Trachea, Lunge Ösophagus, Magen Dün- und Dickdarm, Speicheldrüse, Pankreas, Leber, Niere, Harnleiter, Harnblase, Nebenniere, Schilddrüse, Hypophyse, Nebenschilddrüse, Mamma, Prostata, Neben-, Hoden, Vagina, Uterus, Ovar, Milz, Lymphknoten, Rückenmark, Klein-, Großhirn, Skelett-, Herzmuskel, Fettgewebe	1999	4	OV-TL 12/30 (CK 7), Ks20.8 (CK 20)	f
Einzelgewebe					
VOS et al. [2] (1993)	Mamma	1993	5	RCK 105 (CK 7), CAM 5.2 (CK 8/ CK 18), RCK 102 (CK 5, 8), RGE 53(CK 18), LP2K (CK 19), 6b10 (CK 4), RCK 107 (CK 14), 8.7 (CK 14, 17), RKSE 60 (CK 10)	g

Fortsetzung Tabelle 9.4.3: Literaturzusammenfassung Zytokeratinexpression beim Hund

Autor	Organ	Jahr	Anzahl Tiere	Antikörperklone	Fixierung
VOS et al. [3] (1992)	Perianalregion (Rektum, Haut, Anus, Analdrü- sen, Analsack, Analsackdrüsen, Perianaldrüsen)	1992	4	RCK 105 (CK 7), RCK 103(CK 5 u.a.), RCK 102 (CK 5, 8), RGE 53(CK 18), DE-K18 (CK 18), LP2K (CK 19), 6b10 (CK 4), DE-K10 (CK 10), RCK 107 (CK 14), 8.7 (CK 14, 17)	g
MARETTOVA and MARETTA (1999)	Harntrakt	1999	3	Pan-CK, CK18	f
ARESU et al. (2007)	Niere	2007	20	AE1/AE3	f
LAI et al. (2008)	Prostata	2008	11	34betaE12, RCK103, OV-TL12/30, LL002, DC-04	f
WALTER (2001)	Haut	2001	25	AE1/AE3, KL1, CAM 5.2, LP34, KS7.18, DE- K10, AE8, LL002, E3, Ks18.04, Ks19.1, CK 20	f

Fortsetzung Tabelle 9.4.3: Literaturzusammenfassung Zytokeratinexpression beim Hund

Autor	Organ	Jahr	Anzahl Tiere	Antikörperklone	Fixierung
KOZAKI et al. (2001)	Haut	2001	k.A.	34betaB4 (CK 1), AE3 (CK1-8), KL1 (CK1, CK 2, CK 5-8, CK 11, CK 14, CK 16-18), 34betaE12 (CK 1), 6B10 (CK 4), No. 4 (CK 4), RCK102 (CK 5, CK 8), LP34 (CK 5, CK 6, CK 18), MNF116 (CK 5, CK 6, CK 17, CK 19), Ks.7.18 (CK 7), OV-TL12/30 (CK 7), 35betaH11 (CK 8), 4.1.18 (CK 8), Cam 5.2 (CK 8, CK 18), NCL5D3 (CK 8, CK 18, CK 19), DE-K10 (CK 10), AE1 (CK 10, CK 14-16, CK 19), Ks13.1 (CK 13), DE-K13 (CK 13), MU146-ue (CK 14), E3 (CK 17), Ks18.04 (CK 18), RCK108 (CK 19), Ks19.1 (CK 19), 170.2.14 (CK 19), IT-Ks20.8 (CK 20)	f
KATO et al. (2007)	Haut	2007	2	CK8, CK18	f
THEEREWATANASIRIKUL et al. (2012)	Haut	2012	27	DE-K10, XM26	f
SCHOTANUS et al. (2009)	Leber	2009	19	OV-TL 12/30, K4.62	g
IJZER et al. (2010)	Leber	2010	2	CK 7	f
LABELLE et al. (2012)	Auge	2012	4	AE1/AE3, CK 7, CAM 5.2, CK 20	f
THUROCZY et al. (2009)	Ovar	2009	39	AE1/AE3	f

Fortsetzung Tabelle 9.4.3: Literaturzusammenfassung Zytokeratinexpression beim Hund

Autor	Organ	Jahr	Anzahl Tiere	Antikörperklone	Fixierung
Tumoren					
Studien					
VOS et al. [1] (1993)	Analregion	1993	8	RCK 105 (CK 7), RCK 103(CK 5 u.a.), RCK 102 (CK 5, 8), RGE 53(CK 18), DE-K18 (CK 18), LP2K (CK 19), 6b10 (CK 4), DE-K10 (CK 10), RCK 107 (CK 14), 8.7 (CK 14, 17)	g
VOS et al. [3] (1993)	Mamma (benigne)	1993	21	RCK 105 (CK 7), CAM 5.2 (CK 8/ CK 18), RCK 102 (CK 5, 8), RGE 53(CK 18), LP2K (CK 19), 6b10 (CK 4), RCK 107 (CK 14), 8.7 (CK 14, 17), RKSE 60 (CK 10)	g
VOS et al. [4] (1993)	Mamma (maligne)	1993	10	RCK 105 (CK 7), CAM 5.2 (CK 8/ CK 18), RCK 102 (CK 5, 8), RGE 53(CK 18), LP2K (CK 19), 6b10 (CK 4), RCK 107 (CK 14), 8.7 (CK 14, 17), RKSE 60 (CK 10)	g
BURGESS und KERR (2009)	Lunge	2009	21	AE1/AE3	f
BAUMGÄRTNER and PEIXOTO (1987)	Gehirn	1987	6	MultiCK(5, 6, 8, 14)	f
ANDREASEN et al. (1988)	Haut, sowie subkutane Weichteiltumoren	1988	87	Polyklonal CK	f
DESTEXHE et al. (1993)	Mamma	1993	58	CAM5.2, Clone 170.2.15 (Ck19)	f
GAMA et al. (2010)	Mamma	2010	102	BA17 (CK 19), XM26 (CK 5), NCL-LL002 (CK 14)	f

Fortsetzung Tabelle 9.4.3: Literaturzusammenfassung Zytokeratinexpression beim Hund

Autor	Organ	Jahr	Anzahl Tiere	Antikörperklone	Fixierung
WALTER (2000)	Haut	2000	205	AE1/AE3, KL1, CAM 5.2, LP34, KS7.18, DE-K10, AE8, LL002, E3, Ks18.04, Ks19.1, CK 20	f
RAMOS-VARA et al. (2001)	Leber	2001	105	clone OV-TL 12/30	f
RAMOS-VARA et al. (2003)	Harnblase	2003	72	clone OV-TL 12/30, NCL-CK20	f
SORENMO et al. (2003)	Prostata	2003	58	CK 7 dako	f
LEROY et al. (2004)	Prostata	2004	51	clone 0137 dako (CK 7)	f
HÖINGHAUS et al. (2007)	Diverse Metastasen	2007	95	AE1/AE3, KL1, clone OV-TL 12/30, clone Ks 20.8	Aceton
RICCARDI et al. (2007)	Ovar	2007	18	AE1/AE3, clone OV-TL 12/30	f
NINOMIYA et al. (2008)	Nase	2008	18	Multikeratin poly Dako, CK8/18 clone 5D3, CK 19 clone 170.02.14	f
LAI et al. (2008)	Prostata	2008	20	HMWCK clone 34betaE12, RCK103(CK5), OV-TL 12/30 (CK7), LL002 (CK 14), DC-04 (CK 18)	f
VAN SPRUNDEL et al. (2010)	Leber	2010	34	CK 19	k.A.
ARZI et al. (2011)	Zahn	2011	35	PanCK (Lu5), HMWCK (34betaE12), LMWCK AE1, AE1/AE3, CAM5.2, CK8/18 (UCD10.11), CK7 (OV-TL12/30), CK 14 (Ab-1), CK 5/6 (.007), CK 20 (Ks 20.8)	f
Fallberichte					
WILSON et al. (1989)	Plexus choroideus	1989	1	Alpha-Cytokeratin	k.A.

Fortsetzung Tabelle 9.4.3: Literaturzusammenfassung Zytokeratinexpression beim Hund

Autor	Organ	Jahr	Anzahl Tiere	Antikörperklone	Fixierung
DAGLI et al. (1997)	Nierenbecken	1997	1	AE1/AE3, CK8	f
CANTIL et al. (2002)	Plexus choroideus	2002	4	Pankeratin, AE1/AE3	f
NIBE et al. (2005)	Schweißdrüse/Haut	2005	1	AE1/AE3, CK8, CK 18	f
PEREZ-MARTINEZ et al. (2005)	Mamma	2005	2	AF138, MK6, CAM 5.2, AF 64	f
SATO et al. (2005)	Mesothel	2005	1	Polyklonaler Pankeratin Marker	f
MORINI et al. (2006)	Mesothel	2006	1	AE1/AE3, CK5/6	f
ANTUOFERMO et al. (2009)	Ovar	2009	1	AE1/AE3, OV-TL 12/30	f
KOOK et al. (2010)	Nebenniere	2010	1	Pankeratin	f
SAKUMA et al. (2010)	Haut	2010	1	AE1/AE3, KL1, CAM 5.2, CK7, CK8, CK 14, CK15, CK18	f
GUMBER et al. (2011)	Mesothel	2011	1	AE1/AE3	f
VASCELLARI et al. (2011)	Mesothel	2011	1	AE1/AE3	f
OGAWA et al. (2011)	Schweißdrüse/Haut	2011	1	CAM5.2	f
SHIRAKI et al. (2012)	Schweißdrüse/Haut	2012	1	CK8	f
SAKAI et al. (2012)	Schweißdrüse/Haut	2012	1	AE1/AE3, CAM5.2	f
JAILLARDON et al. (2012)	Mamma	2012	1	AE1/AE3, KL-1	k.A.
in vitro					
THUDI et al. (2011)	Prostata	2011			

Legende Tabelle 9.4.3:

g gefrierfixiert
f formalinfixiert
k.A. keine Angaben

Tabelle 9.4.4: Tiergut

Hund	Rasse	Alter in a	Geschlecht	Gewicht in kg	Liegezeit	Mittelbare Todesursache
1	Bullmastiff	X	M	7,93	6h	Bolustod
2	Staffordshire Mischling	2	W	17,6	4h	Aggressivität
3	Mischling	5	M	18	4h	Sertolizelltumor
4	Mischling	3	M	29,75	4h	Aggressivität
5	Mischling	12	MK	x	x	Hämangiosarkom Mediastinum
6	Mischling	X	W	28,42	x	Dilatative Kardiomyopathie
7	Labrador	2 Monate	M	5,9	x	Erstickungstod
8	Mischling	X	W	13,36	x	obB
9	Mops	5	M	10,68	3h	Narkosebedingtes Herz-Kreislauf-Versagen
10	Am. Staffordshire Terrier	2	M	26	4h	Aggressivität, Dermatitis
11	Staffordshire Mischling	2	M	24	4h	Dilatation Pylorus
12	Staffordshire Mischling	4	M	19,2	4h	bronchoalveoläres Karzinom
13	Mischling	5	M	27	4h	Aggressivität
14	Golden Retriever	0,25	M	9,3	12h	Parvovirose
15	Malteser	12	MK	7,74	6h	Neurofibrom Ganglion Trigeminales, eitrige Bronchopneumonie
16	Collie	10	M	21,8	2h	Epulis, Plattenepithelkarzinom Oberkiefer, Endokardiose, Prostatahyperplasie
17	Zwergdackel	8	M	5,22	18h	Endokardiose, Lungenödem, Prostatakarzinom

Fortsetzung Tabelle 9.4.4: Tiergut

Hund	Rasse	Alter in a	Geschlecht	Gewicht in kg	Liegezeit	Mittelbare Todesursache
18	Mischling	15	M	9,06	6h	Metastasierendes Tumorgeschehen NN, Leber, Lunge; Adenokarzinom Pankreas Frühstadium
19	West Highland White Terrier	14	MK	18,8	12h	Pankreasnekrosen, Otitis, Proktitis, Hepatoslipidose, Endokardiose
20	Whippet	x	W	8,6	24h	Anämie
21	Leonberger	0,25	W	20	6h	Linksherzhypertrophie, Aortenaneurisma, Lungenödem
22	X	x	WK	x	x	Routinekastration
23	Deutsche Dogge	6	M	x	x	Lymphom, Dilatative Kardiomyopathie
24	Bullmastiff	5,5	M	41	x	T-Lymphosarkom Magen
25	X	x	W	x	x	Sectio cesarea
26	Tibet-Terrier-Mischling	13	W	14,2	6h	Endokardiose
27	Malinois-Mischling	6	M	36	4h	granulomatöse Pleuritis
28	Rhodesian Ridgeback	10	M	45	24h	bronchoalveoläres Karzinom
29	Shi Tzu	1	M	x	x	Biopsat Pankreas
30	Magyar Visla	1	W	x	18h	Lebernekrosen
31	Labrador	10	W	x	i.v.	Mamma [#]
32	Chihuahua	8	W	x	i.v.	Mamma [#]
33	Mischling	5	W	x	i.v.	Mamma [#]
34	Border Collie	7	W	x	i.v.	Mamma [#]
35	Foxterrier	12	WK	x	i.v.	Mamma [#]
36	Harzer Fuchs	9	W	x	i.v.	Mamma [#]
37	Zwergpinscher	8	WK	x	i.v.	Mamma [#]
38	Affenpinscher	9	W	x	i.v.	Mamma [#]
39	Staffordshire Terrier	9	W	x	i.v.	Mamma [#]

Fortsetzung Tabelle 9.4.4: Tiergut

Hund	Rasse	Alter in a	Geschl- echt	Gewicht in kg	Liege- zeit	Mittelbare Todesursache
40	Mischling	7	W	x	i.v.	Mamma [#]
41	Mischling	11	W	x	i.v.	Mamma [#]
42	Mischling	8	W	x	i.v.	Uterus [#]
43	Golden Retriever	7	WK	x	i.v.	Uterus [#]
44	Mischling	8	WK	x	i.v.	Ovar [#]
45	Mischling	8	WK	x	i.v.	Ovar [#]
46	Yorkshire Terrier	1	WK	x	i.v.	Ovar [#]
47	x	X	WK	x	i.v.	Ovar [#]
48	x	X	WK	x	i.v.	Ovar [#]

Legende zu Tab. 9.4.4:

x: Daten nicht bekannt; #: Einsendungsgut; M: männlich; W: weiblich;
 WK: weiblich kastriert; a: Jahre; i.v.: intra vitam, Entnahme während OP

Tabelle 9.4.5: Literaturüberblick zu nicht-epithelialen Tumoren mit bekannter Zytokeratinexpression beim Mensch

Neoplasie	Form	Zytokeratin	Literatur
Mesotheliom	sarkomatöse und biphasische Form	Multizytokeratin	CAGLE et al. (1989)
Synovialzellsarkom	biphasische, monophasische und schlecht differenzierte Form	CK 8/CK18, CK7/CK 19, variabel CK 17 und CK 13	MIETTINEN et al. (2000) MIETTINEN (1991)
	Epitheloide Komponente	Multizytokeratin	LLOMBART-BOSCH et al. (2002)
	Biphasische und monophasische Form, Metastasen	Multizytokeratin	ORDONEZ et al. (1990)
Schwannom	Peripher und retroperitoneale Lage	AE1/AE3 (70%)	FANBURG-SMITH et al. (2006)
	alle	CK 8/CK18	MIETTINEN (1991)
Epitheloides Sarkom	alle	pAK Multizytokeratin	CHASE et al. (1984)
Malignes amelanotisches Melanom	alle	Multizytokeratin	ZARBO et al. (1990)
Meningeom	Sekretorische Form	Multizytokeratin	LI et al. (2006)
	Sekretorische Form	CK 8/CK 18, CK 7/CK 19	MIETTINEN und
	Alle anderen	CK 18 (30-80%)	PAETAU (2002)

Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nase (<i>Nasus exter- nus</i>) n=10	Nasenspiegel	Stratum basale	+	-	-	- (+)	+++	-	-	-
		Stratum interme- dium	+	-	-	+/-	+/+	-	-	-
		Stratum corneum	+	-	-	- (+)	-	-	-	-
	mukosales Plattenepithel	Stratum basale	+	-	-	- (+)	+++	-	-	-
		Stratum interme- dium	+	-	(A)	-/+	+	-	-	-
		Stratum superficia- le	+	-	-	+	-	-	-	-
	Übergangs- epithel	Stratum basale	+	-	-	+/-	+++	-	+	-
		Stratum interme- dium	++	-	-	+	(A)	+/+	++	-
		Stratum superficia- le	+	-	-	+/-	-	+	+	-
	seröse Drüsen	Ausführungsgang	++	++	+	-	-	-	+++	-
		Basalzellen	+	-	-	+	+++	-	+	-
		Drüsenzellen	+	++	++	- (+)	-	-	++	(A)
		Myoepithel	+	-	-	-	+++	-	+	-
Nasen- muschel (<i>Conchae nasalis</i>) n=9	respira- torisches Epithel	Flimmerepithel	+++	+	++	- (+)	-	-	+++	(G)
		Becherzellen	+++	+	++	(A)	-	-	+++	-
		Basalzellen	+++	+	+	+	+	-	+++	(G)
	Drüsen	seröse Drüsen	++	++	+	- (+)	-	-	++	-
		Ausführungsgang	+++	++	+	- (+)	-	-	+++	(G)
		Ausführungsgang basal	+	-	-	+/-	+	-	++	-
		Myoepithel	+/+	-	-	-	+	-	++	-
		muköse Drüsen	+	-/+	- (+)	-	-	-	+	-
	Riechepithel	Riechzellen	-	-	-	(A)	-	-	-	-
		Flimmerepithel	++	-/+	+	- (+)	-	-	++	-
		Basalzellen	+++	-/+	(A)	+	-	-	+++	-
		Ganglien/ Neurone	-	-	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Luftröhre (Trachea) n=12	respiratorisches Epithel	Epithelzellen	++	- (+)	+/-	- (+)	- (A)	-	++	-
		Becherzellen	++	-	- (+)	-	-	-	++	-
		Basalzellen	+++	- (+)	+/-	+	-	-	++	-
	seröse Drüsen	Drüsenzellen	++	++	+	-	-	-	++	-
	muköse Drüsen	Drüsenzellen	- (A)	- (A)	-	-	- (A)	-	+	- (A)
		Ausführungsgang	++/ +++	++/ +++	++	- (+)	-	-	+++	-
		Ausführungsgang basal	+	-	-	+	++/ +++	-	+	-
		Gianuzzi Halb- mond	++	++	+	- (A)	-	-	++	-
		Myoepithel	+	-	-	-	++/ +++	-	+	-
Lunge (Pulmones) n=11	respiratorisches Epithel	Epithel	+++	+/-	++/ +	- (+)	-	-	+++	- (G)
		Basalzellen	+++	+/-	+/-	+	-	-	+++	-
	Bronchial- drüsen	Becherzellen	++/ +++	+	-	-	-	-	+++	- (G)
		Drüsenzellen	++	++/ +++	+	-	-	-	++	-
		Basalzellen	+	-	-	-	++/ +++	-	+	-
	Serosa	Mesothel	+	- (+)	- (+)	-	-	-	+	-
	Parenchym	Pneumozyten Typ I	++	+	-	-	-	-	++	-
		Pneumozyten Typ II	++/ +++	+	+	-	-	-	++	-
Wange (Labia buc- calis) n=10	mukosales Plat- tenepithel	Stratum basale	+	-	-	+	++	-	- (A)	-
		Stratum interme- dium	+	-	-	+	+	- (A)	-	-
		Stratum superficia- le	+	-	-	+	- (+)	-	-	-
Zahnfleisch (Gingiva) n=10	mukosales Plat- tenepithel	Stratum superficia- le	+	-	-	+	- (+)	-	- (A)	-
		Stratum interme- dium	+	-	-	+	+	-	- (A)	-
		Stratum basale	+	-	-	+	++/ +++	-	- (A)	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Zunge (Lingua) n=11	mukosales Plattenepithel Oberseite	Stratum basale	+	-	-	- (+)	++	-	- (+)	-
		Stratum interme- dium	+	-	- (+)	+	+	- (+)	- (+)	-
		Stratum superficia- le	+	-	-	+	- (+)	-	- (+)	-
	mukosales Plattenepithel Unterseite	Stratum basale	+	-	-	-/+	+/+	-	-	-
		Stratum interme- dium	+	-	-	+	- (+)	- (+)	-	-
		Stratum superficia- le	+	-	-	+	- (+)	-	-	-
Ohrspeichel- drüse (Glandula pa- rotidea) n=13	seröse Drüsen	Ausführungsgang	+++	++	++	+/-	-	-	+++	-
		Ausführungsgang basal	+	-	-	+/+	+	+++	-	+
		Drüsenzellen	+	+	- (+)	(A)	-	-	(A)	+
		Myoepithel	+	-	-	-	+++	+	+	-
	muköse Drü- sen	Ausführungsgänge	+++	++	++	+	-	-	+++	-
		Ausführungsgänge basal	+/+	+	-	+	+++	+	+	-
		Drüsenzellen	- (+)	(A)	-	-	-	-	+/-	-
		Myoepithel	+	-	-	-	+++	+	+	-
		Gianuzzi Halb- mond	-	-	-	-	-	-	- (A)	-
Speiseröhre (Ösophagus) n=11	mukosales Plattenepithel	Epithel superfizial	++	(A)	(A)	+	-	-	-	-
		Epithel basal	+	-	- (+)	+	+++	-	- (+)	-
	seromuköse Drüsen	Drüsenzellen	- (+)	(A)	(A)	-	-	-	++	-
		Gianuzzi Halb- mond	+	++	+	-	-	-	++	- (A)
		Myoepithel	+	-	-	-	++	-	+	-
		Ausführungsgang	+++	+/+	+	+	-	-	+++	-
		Ausführungsgang basal	+	-	-	+	+++	-	+	-
Magen (Ventriculus) n=10	Pars glandula- ris	Foveolarepithel	+++	-	++	-	-	-	+++	+/-
		Nebenzellen	++	-	- (+)	+/-	- (+)	-	++	- (+)
		Hauptzellen	+	-	+	+	+	-	++	- (+)
		Belegzellen	- (G)	-	-	-	- (A)	-	-	-
	Serosa	Mesothel	++	- (+)	- (+)	-	-	-	++	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Dünndarm (<i>Intestinum tenue</i>) n=10	Krypten	Enterozyten	+	-	+	-	-	-	+	- (+)
	Zotten	Enterozyten	++	-	+	- (A)	-	-	++	+
		Becherzellen	+/+	-	+	-	-	-	++	+
	Serosa	Mesothel	++	- (+)	- (+)	-	-	-	+	-
Dickdarm (<i>Intestinum crassum</i>) n=9	Krypten	Enterozyten	+	-	+	- (+)	-	-	+	-
		Becherzellen	+	-	-/+	-	-	-	+	-
	Lumen	Enterozyten	++	-	++	- (+)	-	-	++	+
		Becherzellen	++	-	+	-	-	-	++	- (+)
	Serosa	Mesothel	++	- (+)	+	-	-	-	++	-
Enddarm und Anus (<i>Rectum und Canalis ana- lis</i>) n=10	Hepatoide Drüsen	Ausführungs- gangepithel	++	-	-	+	+++	-	-	-
		Drüsenepithel	+	-	(A)	- (+)	++/+++	(A)	-	-
		Basalzellen	+	-	(A)	- (+)	+++	-	-	-
	Analdrüsen	Ausführungs- gangepithel	+++	++	++	-	-	+	+++	-
		Ausführungs- gangepithel basal	+++	-	-	-	+++	-	-	-
		Drüsenepithel	++/+++	++	+	(A)	-	-	++	-
		Myoepithel	++/+++	-	-	-	++/+++	-	-	-
	Analsack- drüsen	Ausführungs- gangepithel	+++	++	+	-	-	-	+++	-
		Ausführungs- gangepithel basal	+++	-	-	-	+++	-	-	-
		Drüsenepithel	++	++	+	-	-	-	++/+++	-
		Myoepithel	++	-	-	-	++/+++	-	-	-
	Analsack	Stratum basale	++	-	-	+/+ +	+++	-	-	-
		Stratum interme- dium	+	-	-	-	- (+)	-	- (A)	-
		Stratum superficia- le	+	-	- (A)	-	-	-	- (A)	-
	Übergangs- epithel	Stratum basale	+	-	-	+	++	-	++	-
		Stratum interme- dium	+	-	- (A)	+	+	+/+ +	++	-
		Stratum superficia- le	++	-	-	+	- (A)	+	++	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Enddarm/ Anus (<i>Rectum/ Canalis ana- lis</i>) n=10	Enddarm	Krypten	+/-	-	- (+)	-	-	-	+	-
		Enterozyten basal	+	-	+	-	-	-	+	-
		Becherzellen	+	-	+	-	-	-	+	-
		Enterozyten	++	-	+	-	-	-	++	+
		Becherzellen lu- minal	++	-	+	-	-	-	++	-
Leber (<i>Hepar</i>) n=13	Parenchym	Hepatozyten	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ausführungs- gang	Gallengangs- epithelien	++	+	+	-	-	-	+++	- (A)
		Itozellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		von Kupffer Stern- zellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		Reservezellen/ Stammzellen	+	-	+	-	-	-	+++	- (A)
	Serosa	Mesothel	+	- (A)	- (+)	-	-	-	+/-	-
Gallenblase (<i>Vesica fellea</i>) n=17	Gallenblase	Epithel	++	-	-	-	-	-	+	-
	Gallengänge	Epithel	++/ +++	+	+	-	-	-	+++	- (A)
Bauchspeichel- drüse (<i>Pankreas</i>) n=13	Parenchym	Endokrines Pan- kreas	- (+)	-	-	+	-	-	-	-
		Exokrines Pan- kreas	+	-	+	-	-	-	+	-
		Ausführungsgang	++	++/ +++	+	-	-	-	+++	-
	Serosa	Mesothel	+	- (+)	-	-	-	-	+	-
Niere (<i>Ren</i>) n=10	Parenchym	Viszerales Blatt der Bowman- Kapsel	-	-	-	-	-	-	-	-
		Parietales Blatt der Bowman-Kapsel	-	-	- (A)	-	-	- (A)	-	-
		Epithel des proxi- malen Tubulus	- (+)	-	- (A)	-	-	-	-	-
		Epithel des inter- mediären Tubulus	- (+)	- (A)	+/-	- (A)	-	-	- (A)	-
		Epithel des dista- len Tubulus	++	+	+	- (A)	- (G)	-	+	-
		Sammelrohrepithel	+/+ +	+	+	- (A)	-	- (A)	++	-
	Nierenbecken	Urothel	+++	++	++	+/-	-	-	++	- (+)
Harblase (<i>Vesica urina- ria</i>) n=11	Urothel	Stratum superficia- le	+++	+	+	- (+)	-	-	++	- (+)
		Stratum interme- dium	++	+/+ +	+	- (+)	-	-	++	- (+)
		Stratum basale	++	+	+	- (+)	- (A)	-	++	- (G)
	Serosa	Mesothel	++	- (+)	+	-	-	-	+	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Hoden und Nebenhoden (<i>Testis et Epi- didymis</i>) n=11	Samenleiter	Epithel	+/+ +	- (+)	+/-	-	-	-	+/+ +	- (+)
		Ductuli efferentes	++/ +++	+	+	-	-	-	+	-
	Nebenhoden	Ductuli efferentes, Lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-
		Ductus epi- dymidis einreihig	++	+	+	-	-	-	+/+ +	-
		Ductus epidy- midis mehrreihig	+	+	+	-	-	-	+	-
		Ductus epidymidis mehrreihig basal	+	+/-	- (+)	- (+)	-	-	++	-
		Tubuli recti	++/ +++	++/ +	++/ +	-	-	-	++	-
	Hoden	Rete testis	++/ +	- (+)	(A)	-	-	-	++	-
		Keimepithel	- (+)	-	+	- (+)	-	-	-	+/-
		Sertolizellen	(A)	-	-	-	-	-	-	-
		Leydig-Zellen	-	-	-	-	-	-	-	-
	Serosa	Mesothel	++/ +	+	- (+)	-	-	-	+/+ +	-
Vorsteher- drüse (<i>Glandula prostatica</i>) n=10	Parenchym	Epithelzellen	++	+	+	-	-	-	+	-
		Stammzellen	+++ /++	+	++ +	+	-	-	++ +	- (+)
		duktale Epithelzel- len	++/ +++	++	+	- (+)	+/-	-	++	- (+)
	Urothel	Epithelzellen	++	+	+	- (+)	-	-	++	-
		Basalzellen	++	+	+	++	-	-	++	- (+)
	Serosa	Mesothel	+	+	-	-	-	-	++	-
Männliches Glied (<i>Penis</i>) n=10	Übergangs- epithel	Stratum superficia- le	++	+/-	- (+)	++	- (+)	- (+)	++	-
		Stratum interme- dium	++	- (+)	-	++	- (+)	+	++	-
		Stratum basale	++	-	-	+	+	-	++	-
	verhorntes Plattenepithel	Stratum superficia- le	+++	-	-	++	+/-	-	- (+)	-
		Stratum interme- dium	+	-	-	+	(A)	(A)	- (+)	-
		Stratum basale	+	-	-	+	++/ +	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Eierstock (Ovar) n=9	Oberfläche	somatisches Plattenepithel	++	+	+/-	- (+)	+/-	-	++	-
	Follikel	Follikelpithel	++	+/-	+	+	- (G)	-	++	-
		Thekazellen	-	-	-	- (+)	-	-	-	-
		Granulosazellen	-	-	-	- (+)	-	-	-	-
	Serosa	Mesothel	++	+	- (+)	-	-	-	++	-
Eileiter (Salpinx) n=9		Epithelzellen	++	++	+	+	- (+)	-	++	- (A)
	Serosa	Mesothel	++/ +++	+	+	-	-	-	++	-
Gebärmutter (Uterus) n=10	Oberflächen- epithel	Epithelzellen	++	+	- (+)	- (A)	- (A)	-	++	- (G)
	Uterindrüsen	Drüsenzellen	++	+	+	-/+	- (A)	-	++	- (G)
	Serosa	Mesothel	+	+	- (+)	-	-	-	+	-
Gebärmutter- hals (Cervix uteri) n=3	Übergangs- epithel	Stratum suprabasale	++	-	-	+	-	++	++	-
		Stratum basale	+	-	-	+	++	-	++	-
Scheide (Vagina) n=3	mukosales Plattenepithel	Stratum superficiale	+++	-	-	++	-	+	+	-
		Stratum intermedium	++	-	-	++ +	- (A)	+	+	-
		Stratum basale	++	-	(A)	(A)	++/ +++	-	- (+)	-
	Drüsen	Drüsenzellen	+++	++	++	- (+)	-	-	+++	-
Haut (Integumentum commune) n=40	verhorntes Plattenepithel	Stratum superficiale	+	-	-	-	-	-	-	-
		Stratum intermedium	+	-	- (+)	-	+/-	-	-	-
		Stratum basale	+	-	-	+	+++	-	-	-
	Schweiß- drüsen	Drüsenzellen	++/ +++	++/ +++	++/ +	- (+)	-	-	++/ +++	-
		Myoepithel	+	-	-	- (A)	+++	-	+	-
		Ausführungsgang	++/ +++	++/ +++	++/ +	- (+)	-	-	++/ +++	-
	Talgdrüsen	Drüsenzellen	+	-	(A)	(A)	+++	-	-	-
		Basalzellen	+	-	(A)	(A)	+++	-	-	-
	Haarfollikel	Basalzellen	++/ +	-	(A)	+	+++	-	-/+	-
		Superficialzellen	++	-	-	+	+++	-	+	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Augenlid (Palpebra superior) n=10	Konjunktiva	Stratum suprabasale	++	-	- (A)	+	- (A)	+	++	-
		Stratum basale	++	-	- (+)	+	++	-	+	-
		Becherzellen	++	-	-	- (+)	-	-	++	-
	Meibom'sche Drüse	Drüsenzellen	+	-	- (+)	- (+)	+++	-	-	-
		Ausführungsgang	+	-	- (+)	+	+++	-	-	-
		Basalzellen	+	-	- (+)	- (+)	+++	-	-	-
	Übergangs- epithel	Stratum suprabasale	++	-	-	+	+/+	- (+)	+/+	-
		Stratum basale	++	-	-	+	+++	-	+	-
Ceruminal- drüsen (Glandulae ceruminosae) n=10	Talgdrüsen	Drüsenzellen	+	-	- (A)	- (+)	+++	-	-	-
		Basalzellen	++	-	- (+)	- (+)	+++	-	-	-
	apokrine Schweiß- drüsen	Drüsenzellen	+++	+++	+/+	+	-	-	++	-
		Myoepithel	+/+	+	-	- (+)	+++	-	+	-
			+	-	-	- (+)	+++	-	+	-
Milchdrüse (Mamma) n=10	Ausführungs- gang	Epithelzellen	+++	+++	+	+	-	-	+++	-
		Basalzellen	+	-	- (+)	+	+++	-	- (A)	-
	Drüsen	Epithelzellen	+++	++	+	- (+)	-	-	+++	-
		Myoepithel	+	-	-	+/-	++	-	-	-
			+	-	-	+/-	++	-	-	-
Thymus n=9	Parenchym	kortikale Epithelzellen	+	-	+	-	-	-	+	-
		medulläre Epithelzellen	+	-	- (A)	- (A)	+++	-	+	- (A)
		Hassall Körperchen	+++	-	-	+	+++	-	++	-
			+++	-	-	+	+++	-	++	-
	Ductus thora- cicus	Ductus thoracicus luminal	+++	+	+	- (+)	+/- (A)	-	+++	- (A)
		Ductus thoracicus basal	+++	-	-	+	+++	-	+++	-
Milz (Splen) n=10	Parenchym	Retikulumzellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		Endothel	-	-	-	-	-	-	-	-
	Serosa	Mesothel	++	- (+)	+	-	-	-	++	-
Gaumen- mandel (Tonsilla palat- ina) n=10	mukosales Plattenepithel	Epithel superfizial	++	-	- (A)	+	- (A)	-	+/-	-
		Epithel intermedi- är	+	-	-	+	- (+)	-	+/-	-
		Epithel basal	+	-	-	+	+++	-	+/-	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Gaumen- mandel (<i>Tonsilla palat- ina</i>) n=10	muköse Drü- sen	Drüsen	-	- (A)	-	-	-	-	++	-
		Gianuzzi Halb- mond	++	++	+/-	-	-	-	++	-
		Myoepithel	+	-	-	-	++	+	+	-
		Ausführungs- gänge	++	++	+	+	- (A)	-	+++	-
		Ausführungs- gänge basal	+	-	-	+	+++	-	+	-
	seröse Drüsen	Drüsen	+	++/ +	+	-	-	-	++	-
		Myoepithel	+	-	-	-	++	++	+	-
	Epithel über Lymphgewebe	Epithelzellen	++	-	-	+	+++	-	+	-
	Lymph- gewebe	Retikulumzellen/ Dentritische Zellen	- (A)	-	-	-	-	-	-	-
Hirnanhangs- drüse (<i>Glandula pituitaria</i>) n=11	Adeno- hypophyse	Chromophobe Zellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		Sternzellen	++	-	-	-	-	-	++/ +++	-
		Azidophile Zellen	- (A)	-	- (A)	-	-	-	-	-
		Basophile Zellen	-	-	- (A)	-	-	-	-	-
		Pars interme- dia/Kol- loidzystenwand	+++	+	+	-	-	-	+++	- (A)
		Pars tuberalis	+++	+	+	- (+)	-	-	+++	- (A)
	Neuro- hypophyse	Neurohypophyse	- (F)	-	-	-	-	-	-	-
Nebenniere (<i>Glandula ad- renalis</i>) n=12	Nebennieren- rinde	Zona arcuata	- (G)	- (G)	-	-	-	-	-	-
		Zona fasciculata	- (G)	-	-	-	- (G)	-	-	-
		Zona reticularis	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nebennieren- mark	Neuronen	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ganglion	Neuronen	- (+) (F)	-	-	- (+) (F)	-	-	-	-
Schilddrüse (<i>Glandula thy- roidea</i>) n=13	Parenchym	Follikelepithel- zellen kubisch, Kolloid gefüllt	+	- (+)	- (+)	-	-	-	++	-
		Follikelepithel- zellen flach/iso- prismatisch	+	+/-	- (+)	- (+)	- (A)	-	++	-
		C-Zellen	-	-	-	- (+)	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 9.4.6: Mittelwerte IRS

Organ Stichprobe (n)	Epithel- population	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Nebenschilddrüse (<i>Glandula parathyroidea</i>) n=13	Parenchym	Helle Hauptzellen	-	-	- (G)	-	-	-	-	-
		Dunkle Hauptzellen	-	-	-	-	-	-	-	-
		Oxyphile Zellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Meningothel n=13	Arachnoidea	Neurothel	- (+)	-	-	-	-	-	++	-
	Gehirn	Neuropil	+/- (F)	-	+	- (+) (F)	-	-	-	- (+) (F)
		Neurone	+/- (F)	-	+	+	-	-	-	- (+) (F)
		Gliazellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Plexus choroideus und Ependym n=10	Plexus choroideus	Epithelzellen	- (G)	- (G)	- (G)	- (G)	-	-	-	-
	Ependym	Epithelzellen	-	- (G)	- (G)	- (G)	-	-	-	-
	Gehirn	Neuropil	- (+) (F)	-	+	- (+) (F)	-	-	-	- (+) (F)
Zwerchfell n=10	Serosa	Mesothel	++	+/-	- (A)	-	-	-	++	-
Synovialmembran des Kniegelenkes (<i>Membrana synovialis genu</i>) n=10	Membrana synovialis interna	Synoviozyten	-	-	-	-	-	-	-	-

Legende zu Tab. 9.4.6 :

Umrechnung IRS: Grad

IRS	Grad
0	-
m/M kleiner 0,5	- (+) und -/+
0,5-3,99	+
4,0-6,99	++
7,0-10	+++

Zusatzkennzeichnung

A	Ausreißer
G	„Grundrauschen“
F	falsch positiv

Tabelle 9.4.7: IRS-Werte im Mesothel der einzelnen Gewebe

Organ	Gewebe	Struktur	AE1 AE3	CK 7	CK 8	CK 13	CK 14	CK 17	CK 19	CK 20
Lunge	Serosa	Mesothel	+	-(+)	-(+)	-	-	-	+	-
Magen			++	-(+)	-(+)	-	-	-	++	-
Dünndarm			++	-(+)	-(+)	-	-	-	+	-
Dickdarm			++	-(+)	+	-	-	-	++	-
Leber			+	-(A)	-(+)	-	-	-	+/-	-
Bauchspeicheldrüse			+	-(+)	-	-	-	-	+	-
Harnblase			++	-(+)	+	-	-	-	+	-
Hoden			++/+	+	-(+)	-	-	-	+;++	-
Vorsteherdrüse			+	+	-	-	-	-	++	-
Eierstock			++	+	-(+)	-	-	-	++	-
Eileiter			++/++ +	+	+	-	-	-	++	-
Gebärmutter			+	+	-(+)	-	-	-	+	-
Milz			++	-(+)	+	-	-	-	++	-
Zwerchfell			++	+/-	-(A)	-	-	-	++	-

Legende zu Tabelle 9.4.7:

Umrechnung IRS:**Grad****IRS****Grad**

0

-

m/M

-(+)

-/+

kleiner

0,5

und

0,5-3,99

+

4,0-6,99

++

7,0-10

+++

Zusatzkennzeichnung**A**

Ausreißer

G

„Grund-

rauschen“

falsch

F

positiv

9.5 Abbildungen

9.5.1 Nase (Nasus externus)

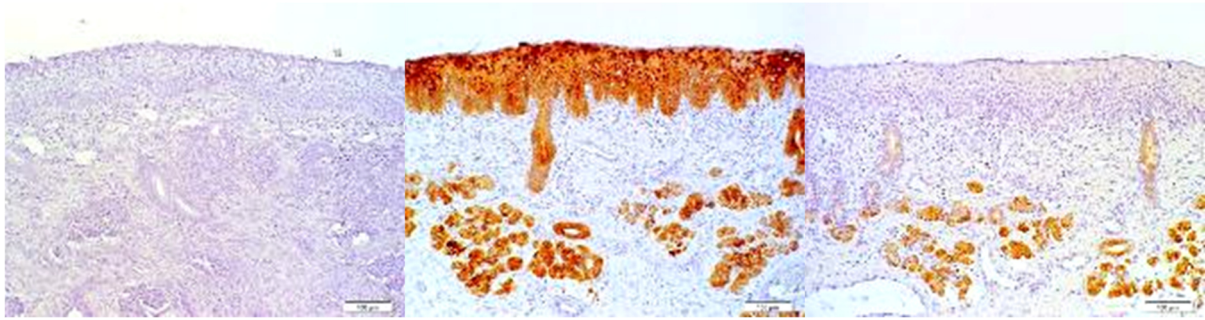


Abb. 9.5.1.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.1.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.1.3: CK 7

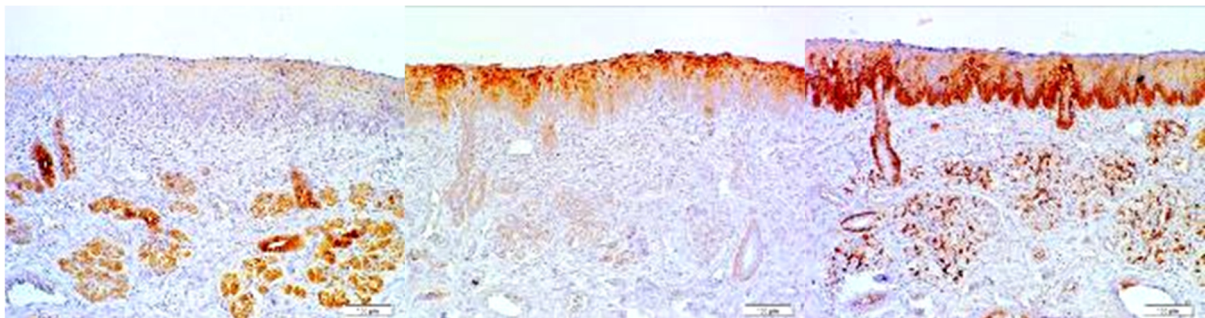


Abb. 9.5.1.4: CK 8

Abb. 9.5.1.5: CK 13

Abb. 9.5.1.6: CK 14

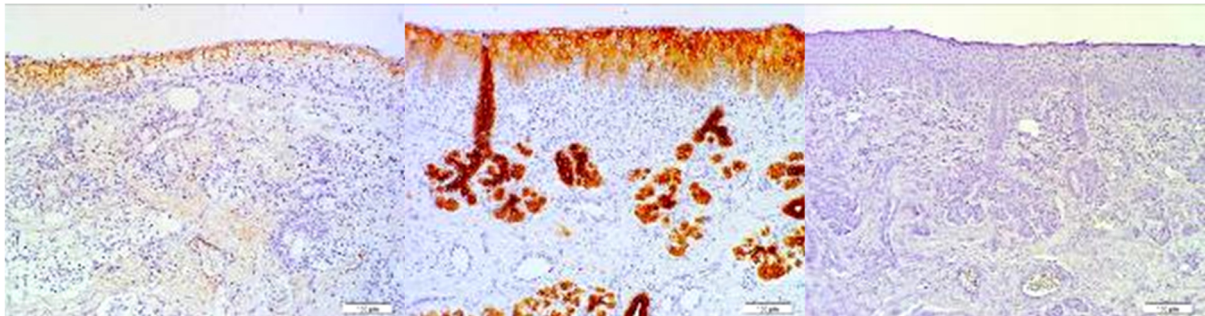


Abb. 9.5.1.7: CK 17

Abb. 9.5.1.8: CK 19

Abb. 9.5.1.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.1.1-9: Nase, mukosales Platten-/Übergangsepithel mit den serösen Drüsen

Positive Reaktion: Abb. 9.5.1.2 (AE1/AE3): mukosales Plattenepithel (+), Drüsen(+), Ausführungsgänge(++) und Myoepithel(+); Abb. 9.5.1.3 (CK7): Drüsen(++) und Ausführungsgänge(++); Abb. 9.5.1.4 (CK8) Drüsen(++) und Ausführungsgänge(+);

Abb. 9.5.1.5 (CK13): Stratum suprabasale mukosales Plattenepithel (+), basale Drüsenausführungsgänge(+);

Abb. 9.5.1.6 (CK14): Stratum basale (teilsweise intermedium) mukosales Plattenepithel(++), basale Drüsenausführungsgänge(+++) und Myoepithel(+++);

Abb. 9.5.1.7 (CK17): Stratum intermedium Übergangsepithel(+);

Abb. 9.5.1.8 (CK19): Übergangsepithel(+/-++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.1.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.1.7 (CK 17) und Abb. 9.5.1.9 (CK20)

9.5.2 Nasenmuschel (*Conchae nasalis*)

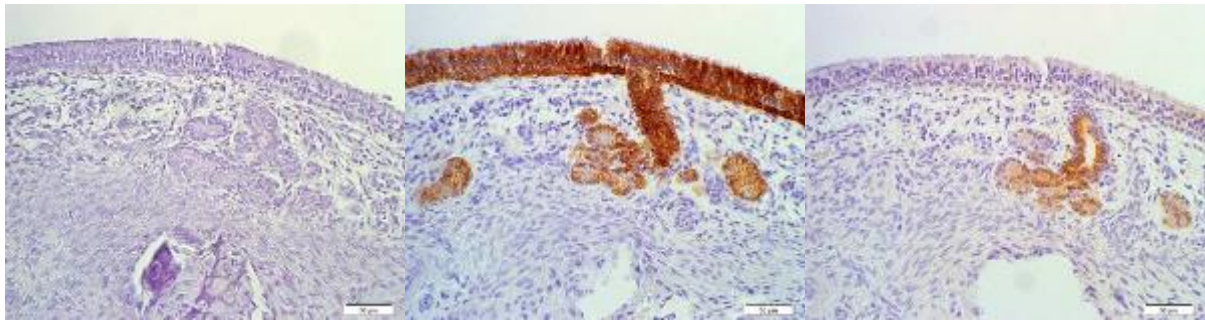


Abb. 9.5.2.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.2.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.2.3: CK 7

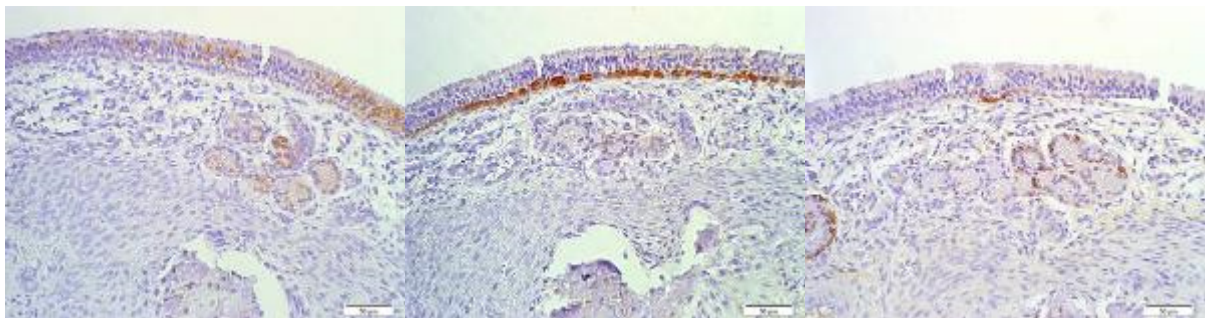


Abb. 9.5.2.4: CK 8

Abb. 9.5.2.5: CK 13

Abb. 9.5.2.6: CK 14

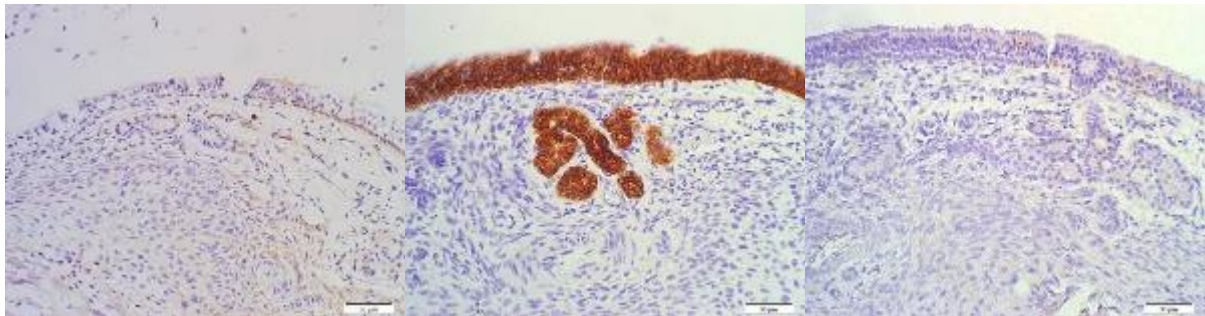


Abb. 9.5.2.7: CK 17

Abb. 9.5.2.8: CK 19

Abb. 9.5.2.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.2.1-9: Nasenmuschel, respiratorisches Epithel mit serösen Drüsen

Positive Reaktion: Abb. 9.5.2.2 (AE1/AE3) Flimmerepithel(+++), Drüsen(++), Drüsenausführungsgänge(+++), Myoepithel (+/++) und basale Drüsenausführungsgänge(+);

Abb. 9.5.2.3 (CK 7): Flimmerepithel (+), Drüsen(++), Ausführungsgänge(++);

Abb. 9.5.2.4 (CK 8): Flimmerepithel (+), Drüsen(+) und Ausführungsgänge(+);

Abb. 9.5.2.5 (CK 13): Stratum basale Flimmerepithel (+);

Abb. 9.5.2.6 (CK14): Stratum basale Flimmerepithel(+), Myoepithel(+), basale Drüsenausführungsgänge(+);

Abb. 9.5.2.8 (CK19): Flimmerepithel(+++), Drüsen(++), Drüsenausführungsgänge(+++), Myoepithel (++) und basale Drüsenausführungsgänge(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.2.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.2.7 (CK 17) und Abb. 9.5.2.9 (CK20)

9.5.3 Luftröhre (*Trachea*)

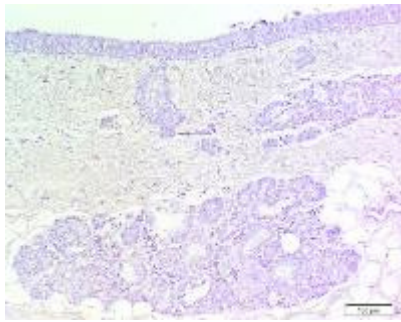


Abb. 9.5.3.1: Negativkontr.

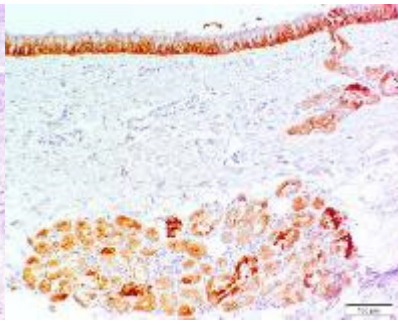


Abb. 9.5.3.2: AE1/AE3

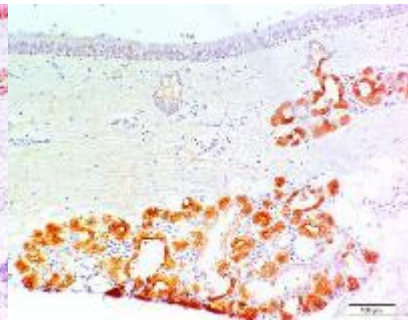


Abb. 9.5.3.3: CK 7

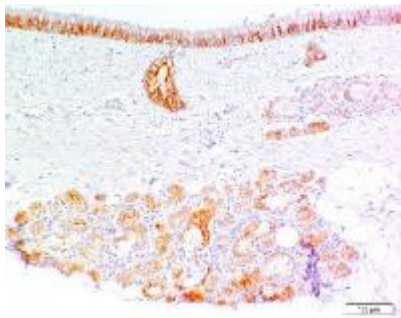


Abb. 9.5.3.4: CK 8

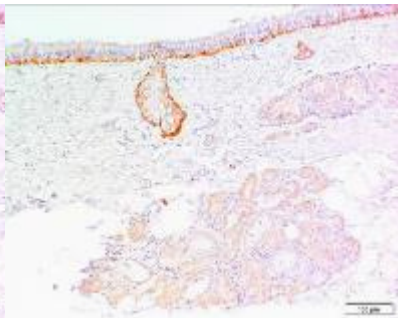


Abb. 9.5.3.5: CK 13

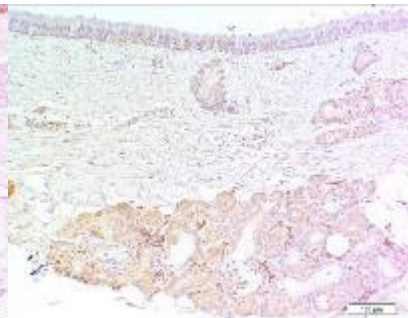


Abb. 9.5.3.6: CK 14

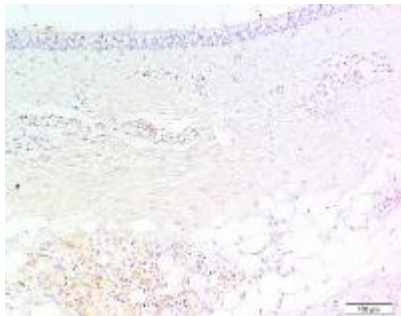


Abb. 9.5.3.7: CK 17

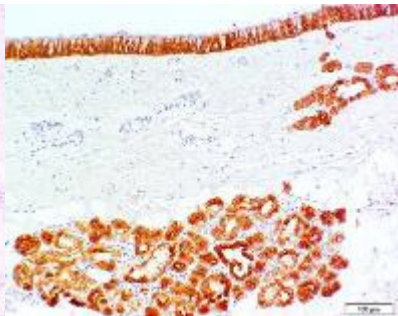


Abb. 9.5.3.8: CK 19

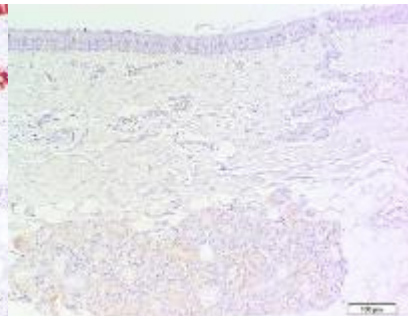


Abb. 9.5.3.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.3.1-9: Luftröhre, respiratorisches Epithel mit seromukösen Drüsen

Positive Reaktion: Abb. 9.5.3.2 (AE1/AE3): respiratorisches Epithel(++-+++), seröse Drüsen(++), Ausführungsgänge(++/+++), Myoepithel(+) und basale Drüsenausführungsgänge(+); Abb. 9.5.3.3 (CK7): seröse Drüsen(++) und Ausführungsgänge(++/+++); Abb. 9.5.3.4 (CK8): respiratorisches Epithel(+), seröse Drüsen(+) und Ausführungsgänge(++); Abb. 9.5.3.5 (CK13): Basalzellen respiratorisches Epithel(+), basale Drüsenausführungsgänge(+); Abb. 9.5.3.6 (CK14): basale Drüsenausführungsgänge(++/+++); Abb. 9.5.3.8 (CK19): respiratorisches Epithel(++), seröse Drüsen(++), Ausführungsgänge(+++), Myoepithel(+) und basale Drüsenausführungsgänge(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.3.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.3.7 (CK 17) und Abb. 9.5.3.9 (CK20)

9.5.4 Lunge (*Pulmones*)

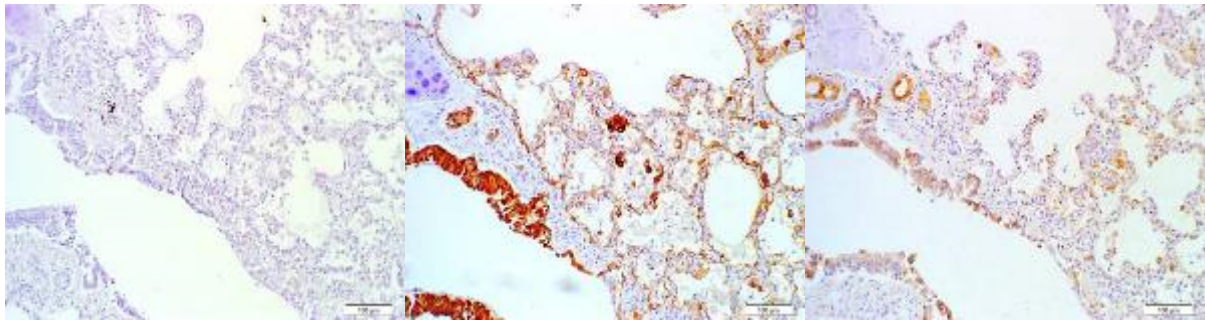


Abb. 9.5.4.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.4.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.4.3: CK 7

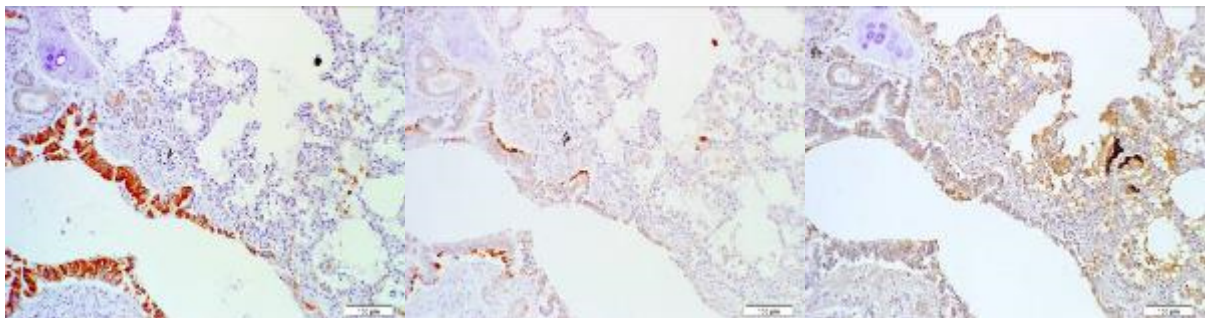


Abb. 9.5.4.4: CK 8

Abb. 9.5.4.5: CK 13

Abb. 9.5.4.6: CK 14

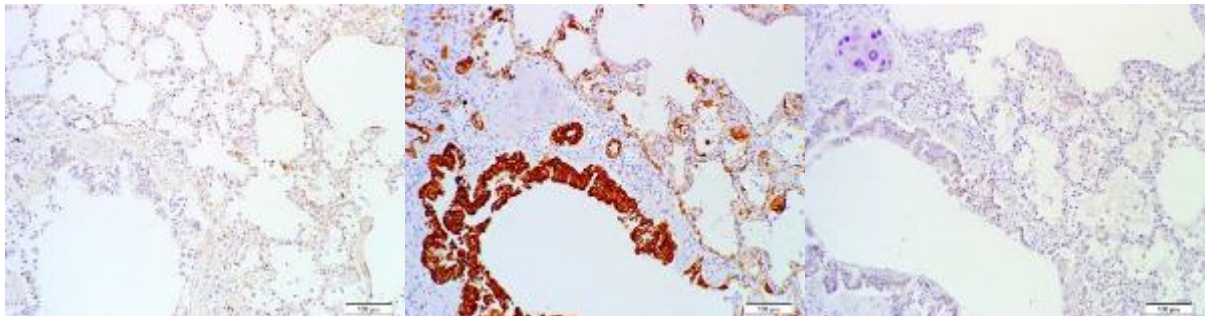


Abb. 9.5.4.7: CK 17

Abb. 9.5.4.8: CK 19

Abb. 9.5.4.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.4.1-9: Lunge, respiratorisches Epithel (Bronchus), Bronchialdrüsen und Alveolarbereich

Positive Reaktion: Abb. 9.5.4.2 (AE1/AE3): respiratorisches Epithel(+++), Bronchialdrüsen(++), Pneumozyten (TypI/II)(++); Abb 9.5.4.3 (CK7): respiratorisches Epithel(+/-), Bronchialdrüsen außer Basalzellen(++), Pneumozyten (TypI)(+), Abb. 9.5.4.4 (CK8): respiratorisches Epithel(+/+), Bronchialdrüsen außer Basalzellen(++), Pneumozyten (TypII)(+); Abb. 9.5.4.5 (CK13): Basalzellen respiratorisches Epithel(+); Abb 9.5.4.6 (CK14): Myoepithel(++/+); Abb. 9.5.4.8 (CK19): respiratorisches Epithel(+++), Bronchialdrüsen (++) , Pneumozyten (TypI/II)(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.4.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.4.7 (CK 17) und Abb. 9.5.4.9 (CK20)

9.5.5 Wange (*Labia buccalis*)

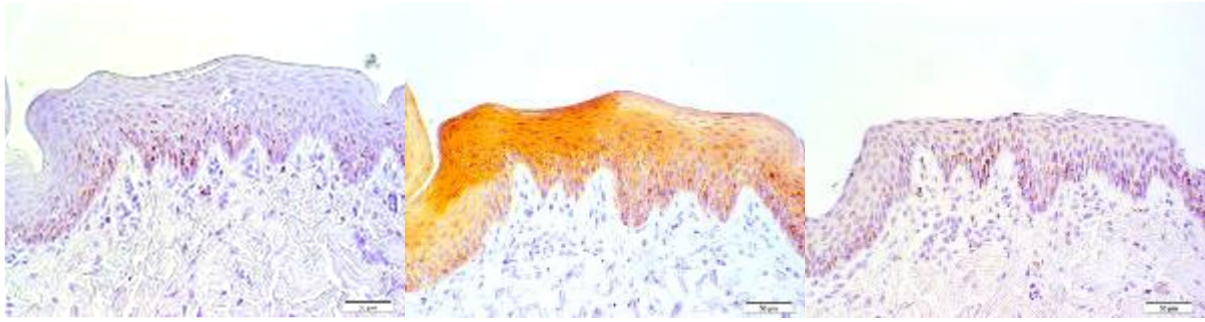


Abb. 9.5.5.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.5.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.5.3: CK 7

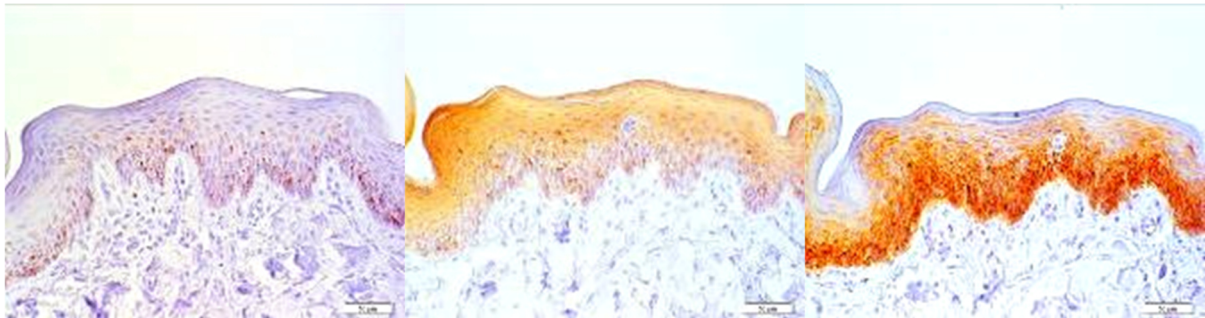


Abb. 9.5.5.4: CK 8

Abb. 9.5.5.5: CK 13

Abb. 9.5.5.6: CK 14

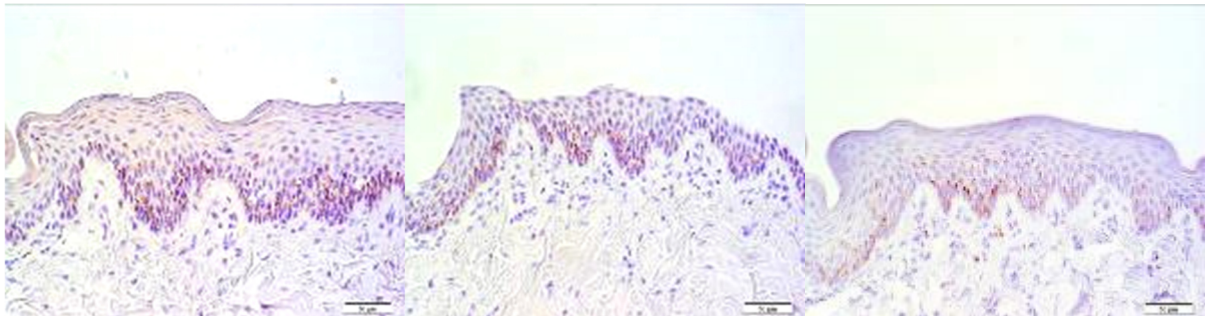


Abb. 9.5.5.7: CK 17

Abb. 9.5.5.8: CK 19

Abb. 9.5.5.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.5.1-9: Wange, mukosales Plattenepithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.5.2 (AE1/AE3): alle Schichten(+);

Abb. 9.5.5.5 (CK13): alle Schichten(+);

Abb. 9.5.5.6 (CK14): Stratum basale(++) und Stratum intermedium(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.5.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.5.3 (CK 7);

Abb. 9.5.5.4 (CK 8);

Abb. 9.5.5.7 (CK 17);

Abb. 9.5.5.8 (CK 19) und

Abb. 9.5.5.9 (CK20)

9.5.6 Zahnfleisch (*Gingiva*)

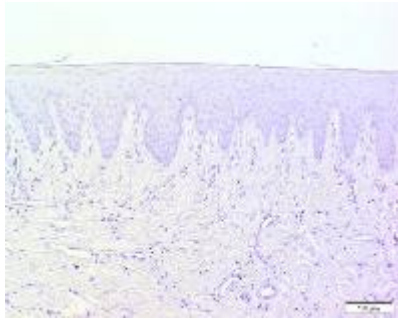


Abb. 9.5.6.1: Negativkontr.



Abb. 9.5.6.2: AE1/AE3

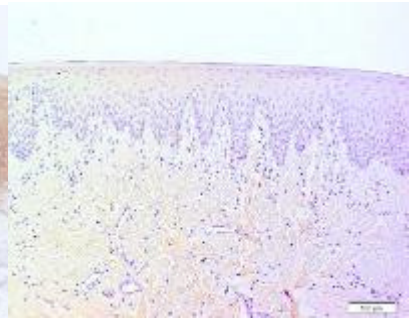


Abb. 9.5.6.3: CK 7

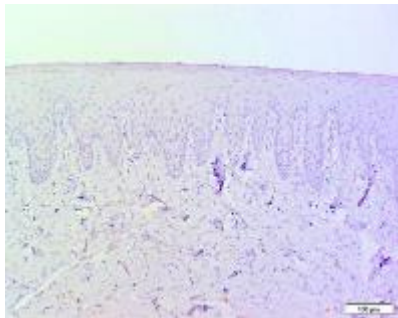


Abb. 9.5.6.4: CK 8

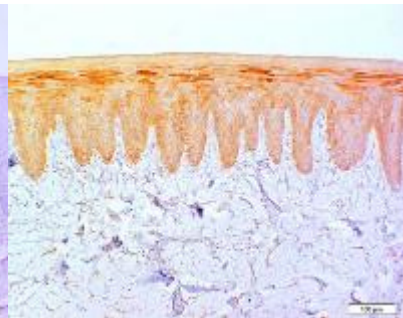


Abb. 9.5.6.5: CK 13



Abb. 9.5.6.6: CK 14

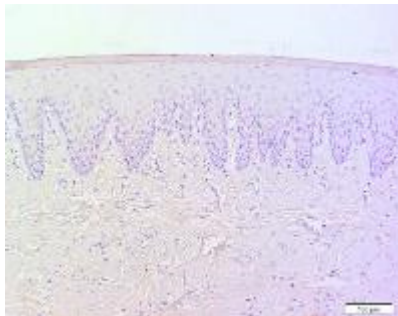


Abb. 9.5.6.7: CK 17

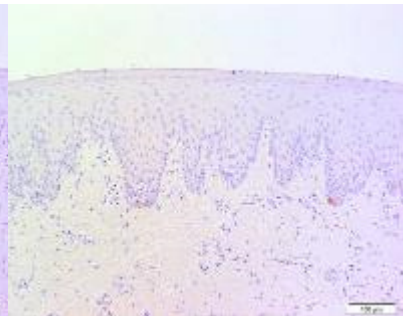


Abb. 9.5.6.8: CK 19

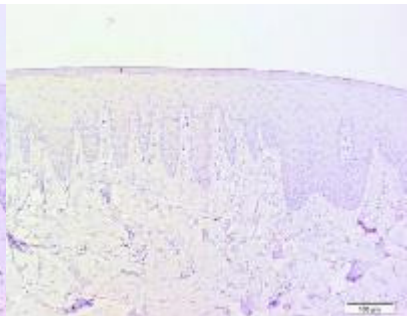


Abb. 9.5.6.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.6.1-9: Zahnfleisch, mukosales Plattenepithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.6.2 (AE/1AE3): alle Schichten(+);

Abb. 9.5.6.5 (CK13): alle Schichten(+);

Abb. 9.5.6.6 (CK14): Stratum basale(++) und Stratum intermedium(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.6.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.6.3 (CK7);

Abb. 9.5.6.4 (CK8);

Abb. 9.5.6.7 (CK17);

Abb. 9.5.6.8 (CK19) und

Abb. 9.5.6.9 (CK20)

9.5.7 Zunge (*Lingua*)

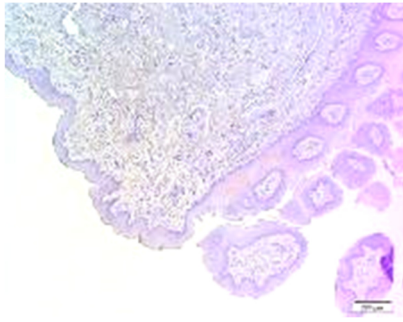


Abb. 9.5.7.1: Negativkontr.



Abb. 9.5.7.2: AE1/AE3

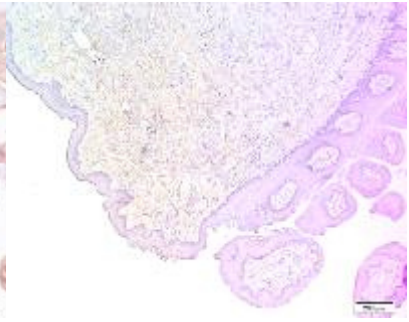


Abb. 9.5.7.3: CK 7

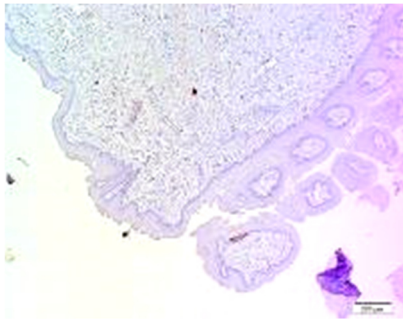


Abb. 9.5.7.4: CK 8

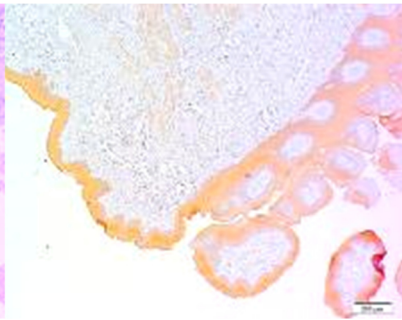


Abb. 9.5.7.5: CK 13

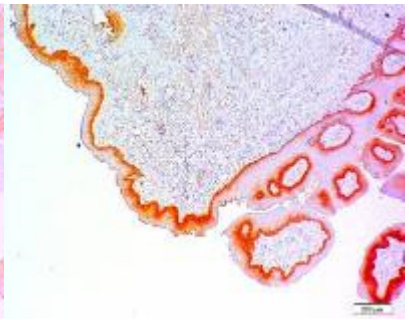


Abb. 9.5.7.6: CK 14

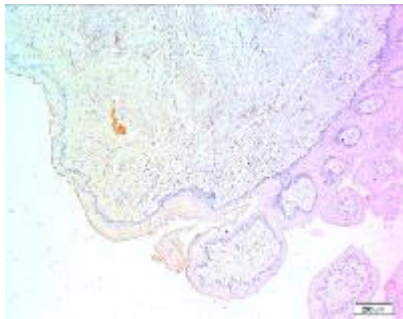


Abb. 9.5.7.7: CK 17

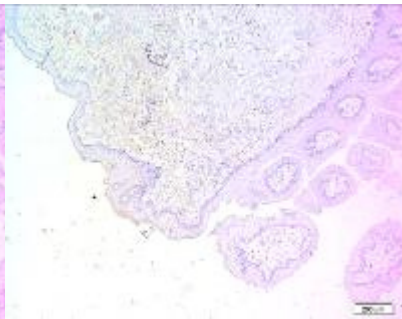


Abb. 9.5.7.8: CK 19

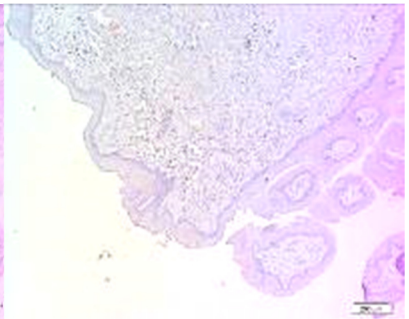


Abb. 9.5.7.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.7.1-9: Zungenspitze, mukosales Plattenepithel, Ober-/Unterseite

Positive Reaktion: Abb. 9.5.7.2 (AE1/AE3): mukosales Plattenepithel (+);

Abb. 9.5.7.5 (CK13): mukosales Plattenepithel (+);

Abb. 9.5.7.6 (CK14): Stratum basale (++) und
Stratum intermedium mukosales Plattenepithel (+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.7.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.7.3 (CK7);

Abb. 9.5.7.4 (CK8);

Abb. 9.5.7.7 (CK17);

Abb. 9.5.7.8 (CK19) und

Abb. 9.5.7.9 (CK20)

9.5.8 Ohrspeicheldrüse (*Glandula parotidea*)

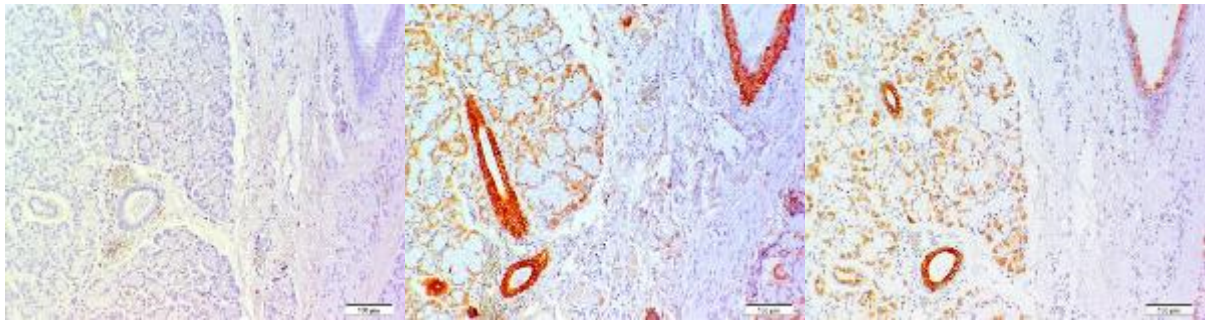


Abb. 9.5.8.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.8.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.8.3: CK 7

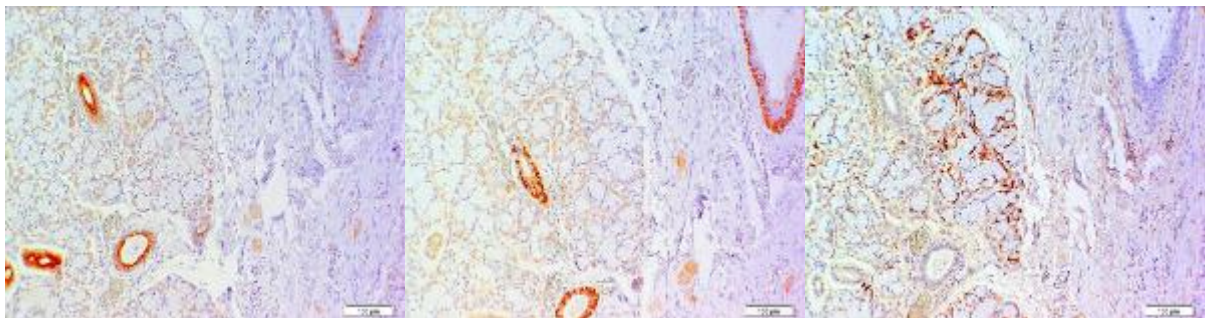


Abb. 9.5.8.4: CK 8

Abb. 9.5.8.5: CK 13

Abb. 9.5.8.6: CK 14

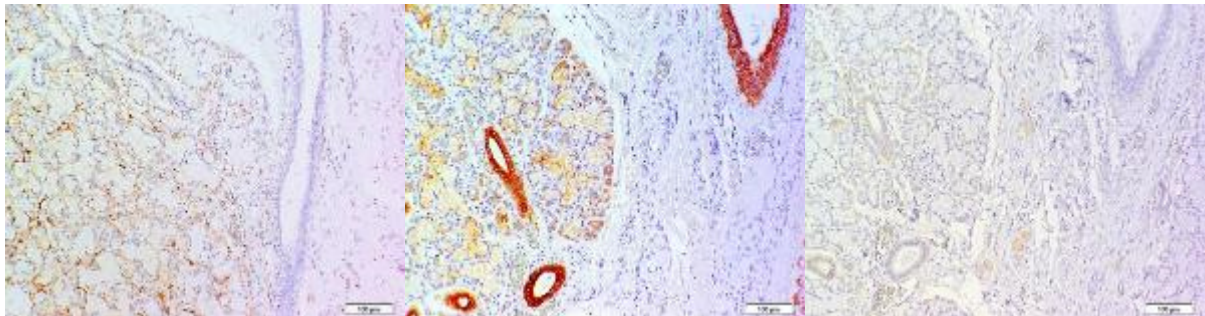


Abb. 9.5.8.7: CK 17

Abb. 9.5.8.8: CK 19

Abb. 9.5.8.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.8.1-9: Speicheldrüse, Drüsenparenchym (gemischt) und Ausführungsgänge

Positive Reaktion: Abb. 9.5.8.2 (AE1/AE3): seröse Drüsen(+), Myoepithel(+), Ausführungsgänge(+++) und basale Ausführungsgänge(+); Abb. 9.5.9.3 (CK7): seröse Drüsen(+), Ausführungsgänge(++); Abb. 9.5.8.4 (CK8): seröse Drüsen(+) Ausführungsgänge(++); Abb. 9.5.8.5 (CK13): basale Ausführungsgänge(+/+); Abb. 9.5.8.6 (CK14): Myoepithel(+++), basale Ausführungsgänge(+++); Abb. 9.5.8.7 (CK17): Myoepithel(+); Abb. 9.5.8.8 (CK19): seröse Drüsen(+), Myoepithel(+), Ausführungsgänge(+++) und basale Ausführungsgänge(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.8.1 (Negativkontrolle) und Abb. 9.5.8.9 (CK20)

9.5.9 Speiseröhre (*Oesophagus*)

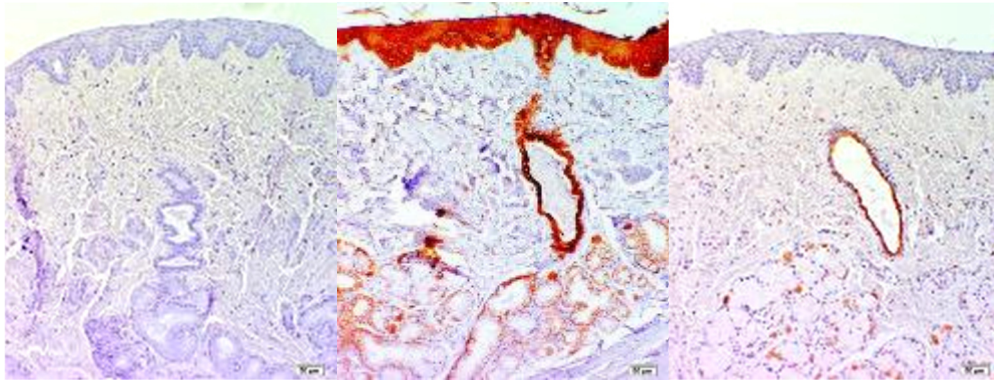


Abb. 9.5.9.1: Negativk.

Abb. 9.5.9.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.9.3: CK 7

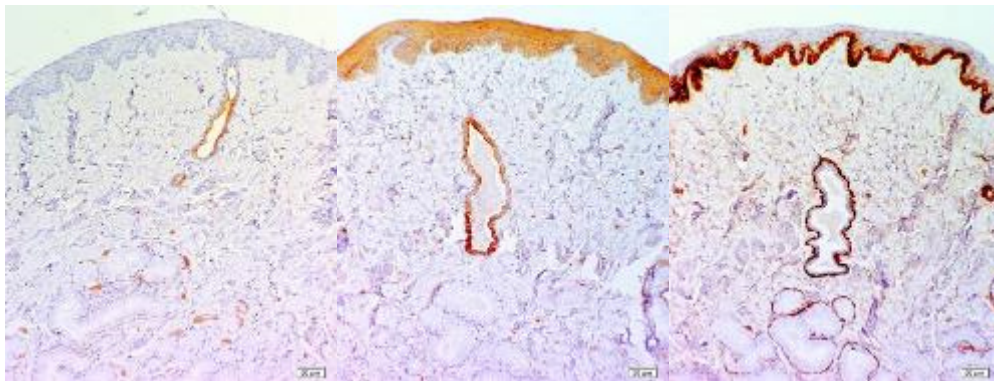


Abb. 9.5.9.4: CK 8

Abb. 9.5.9.5: CK 13

Abb. 9.5.9.6: CK 14

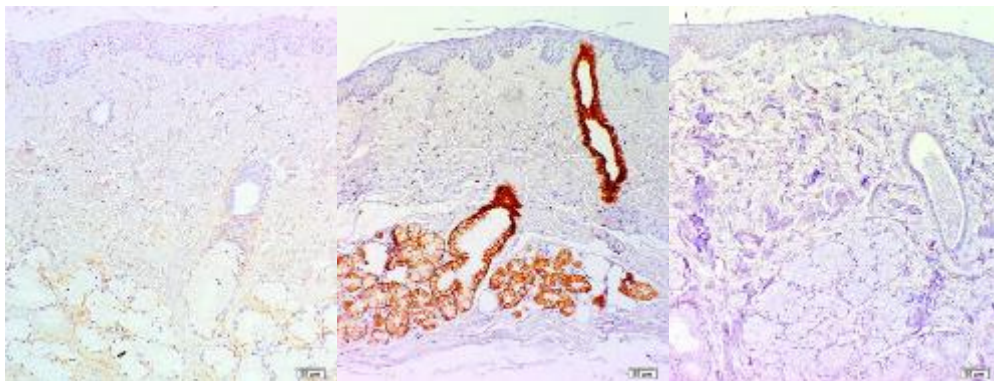


Abb. 9.5.9.7: CK 17

Abb. 9.5.9.8: CK 19

Abb. 9.5.9.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.9.1-9: Speiseröhre, mukosales Plattenepithel, Drüsen (gemischt) und Ausführungsgänge.

Positive Reaktion: Abb. 9.5.9.2 (AE1/AE3): Plattenepithel(+--+), seröse Drüsen(+), Myoepithel(+), Ausführungsgänge(++/+++) und basale Ausführungsgänge(+); Abb. 9.5.9.3 (CK7): seröse Drüsen(++), Ausführungsgänge(+++); Abb. 9.5.9.4 (CK8): seröse Drüsen(+), Ausführungsgänge(+); Abb. 9.5.9.5 (CK13): Plattenepithel(+), Ausführungsgänge(+) und basale Ausführungsgänge(+); Abb. 9.5.9.6 (CK14): Stratum basale Plattenepithel(+++), Myoepithel(++), basale Ausführungsgänge(+++); Abb. 9.5.9.8 (CK19): seröse und muköse Drüsen(++), Myoepithel(+), Ausführungsgänge(+++) und basale Ausführungsgänge(+);

Negative Reaktion: Abb. 9.5.9.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.9.7 (CK17) und Abb. 9.5.9.9 (CK20)

9.5.10 Magen (*Ventriculus*)

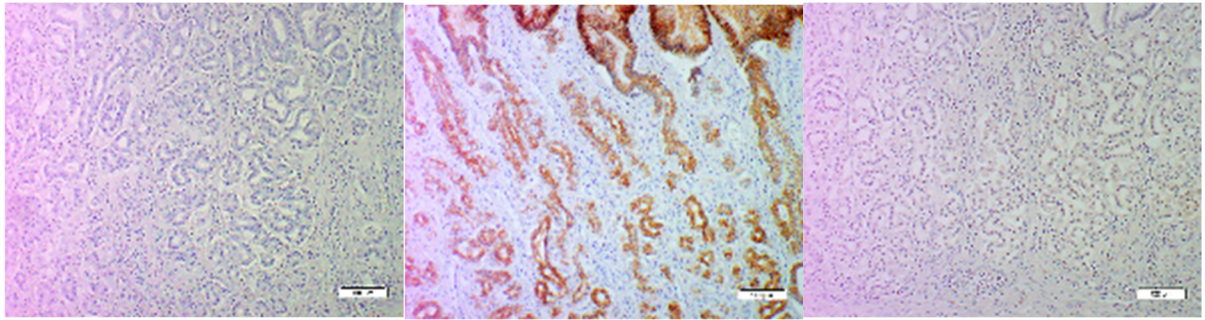


Abb. 9.5.10.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.10.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.10.3: CK 7

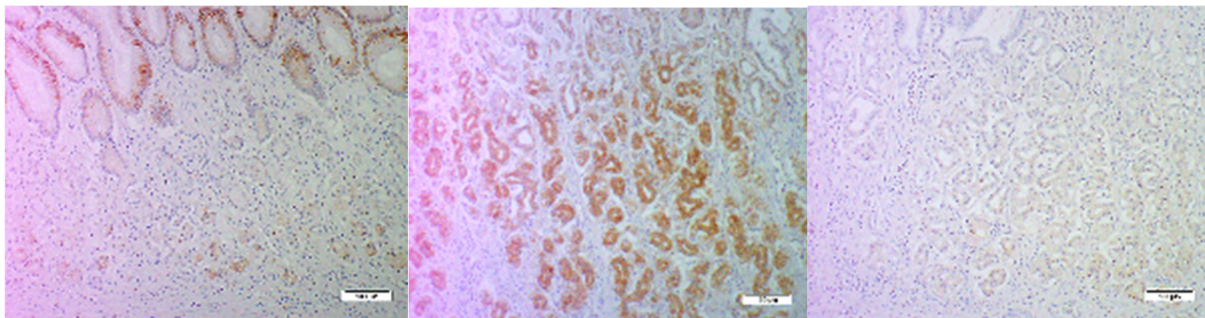


Abb. 9.5.10.4: CK 8

Abb. 9.5.10.5: CK 13

Abb. 9.5.10.6: CK 14

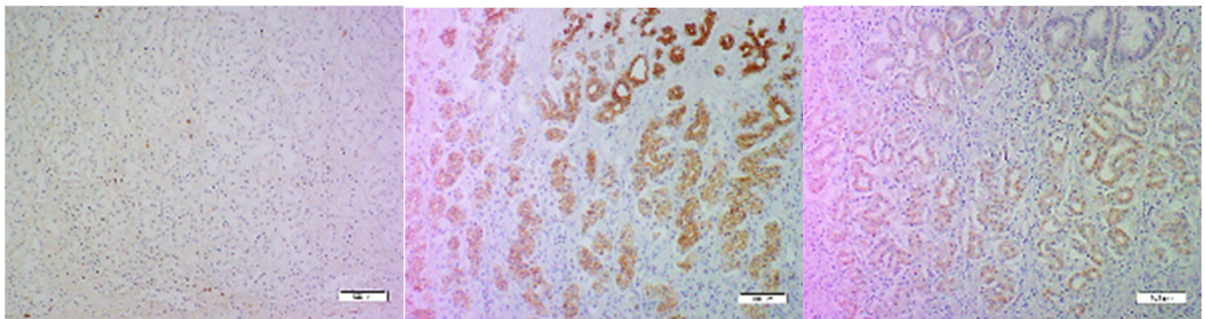


Abb. 9.5.10.7: CK 17

Abb. 9.5.10.8: CK 19

Abb. 9.5.10.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.10.1-9: Magen, Epithel und Drüsen der Eigendrüsenszone

Positive Reaktion: Abb. 9.5.10.2 (AE1/AE3) Foveolarepithel(+++),

Nebenzellen(++), Hauptzellen(+);

Abb. 9.5.10.4 (CK 8) Foveolarepithel(++), Hauptzellen(+);

Abb. 9.5.10.5 (CK 13) Nebenzellen(-/+), Hauptzellen(+);

Abb. 9.5.10.6 (CK 14) Hauptzellen(+);

Abb. 9.5.10.8 (CK 19) Foveolarepithel(++/+), Nebenzellen(++), Hauptzellen(++);

Abb. 9.5.10.9 (CK 20) Foveolarepithel(-/+), Nebenzellen(-/+), Hauptzellen(-/+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.10.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.10.3 (CK7) und Abb. 9.5.10.7 (CK17)

9.5.11 Dünndarm (*Intestinum tenue*)

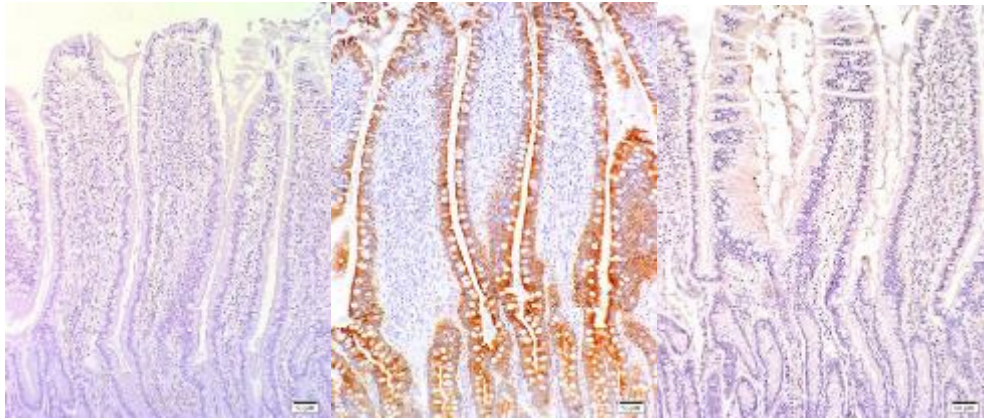


Abb. 9.5.11.1: Negativk.

Abb. 9.5.11.2: AE1/AE

Abb. 9.5.11.3: CK 7

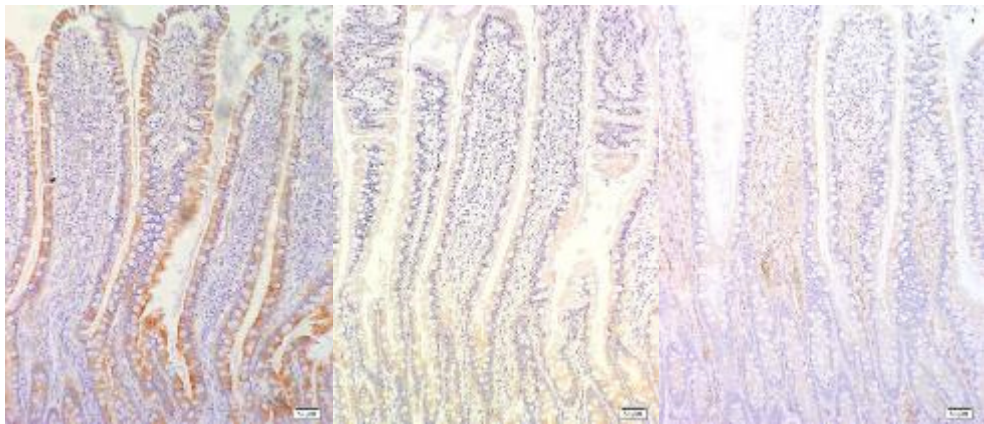


Abb. 9.5.11.4: CK 8

Abb. 9.5.11.5: CK 13

Abb. 9.5.11.6: CK 14

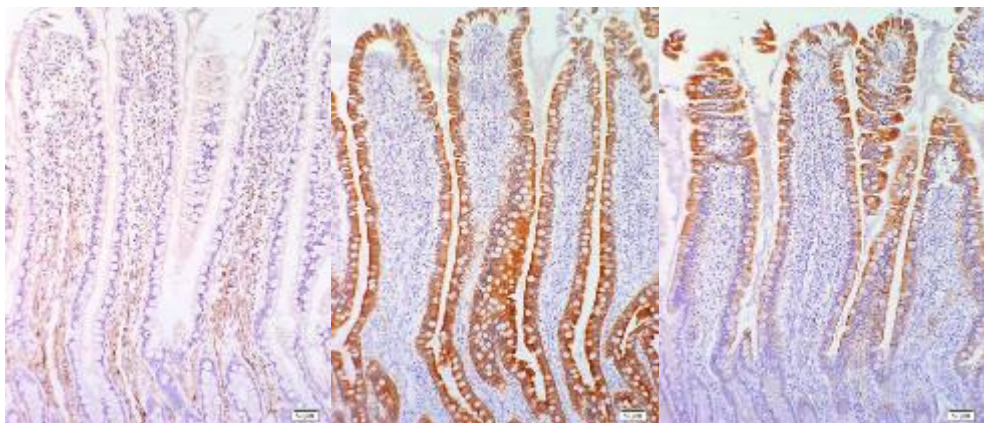


Abb. 9.5.11.7: CK 17

Abb. 9.5.11.8: CK 19

Abb. 9.5.11.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.11.1-9: Dünndarm, Epithel der Zotten und Krypten.

Positive Reaktion: Abb. 9.5.11.2 (AE1/3): Epithel der Zotten(++) und Krypten(++);

Abb. 9.5.11.4 (CK8): Epithel der Zotten(+) und Krypten(+);

Abb. 9.5.11.8 (CK19): Epithel der Zotten und Krypten(++);

Abb. 9.5.11.9 (CK20): Epithel der Zotten(+) und Krypten(-/+);

Negative Reaktion: Abb. 9.5.11.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.11.3 (CK7); Abb. 9.5.11.5 (CK13); Abb. 9.5.11.6 (CK14) und Abb. 9.5.11.7 (CK17)

9.5.12 Dickdarm (*Intestinum crassum*)

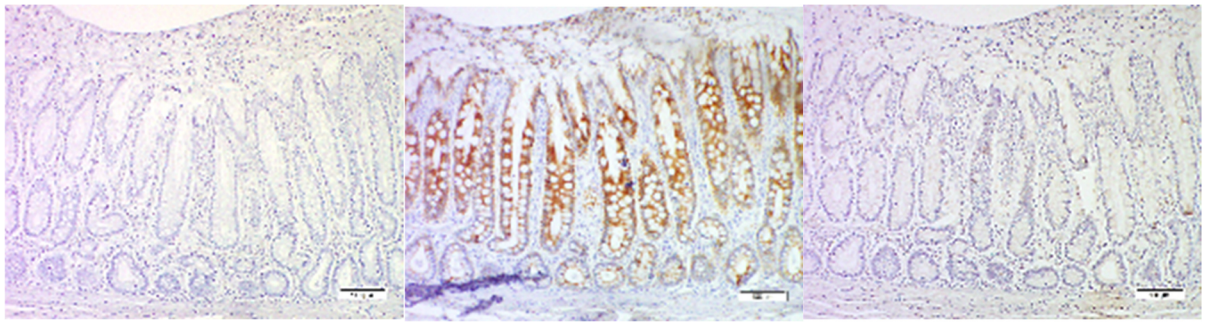


Abb. 9.5.12.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.12.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.12.3: CK 7

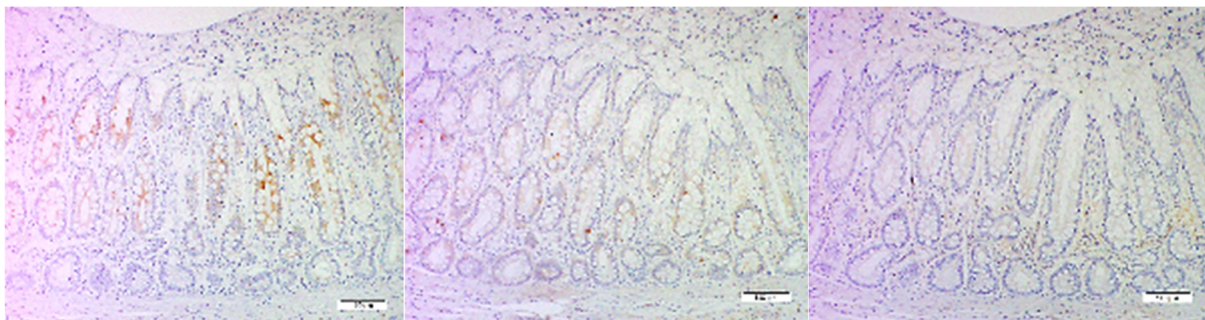


Abb. 9.5.12.4: CK 8

Abb. 9.5.12.5: CK 13

Abb. 9.5.12.6: CK 14

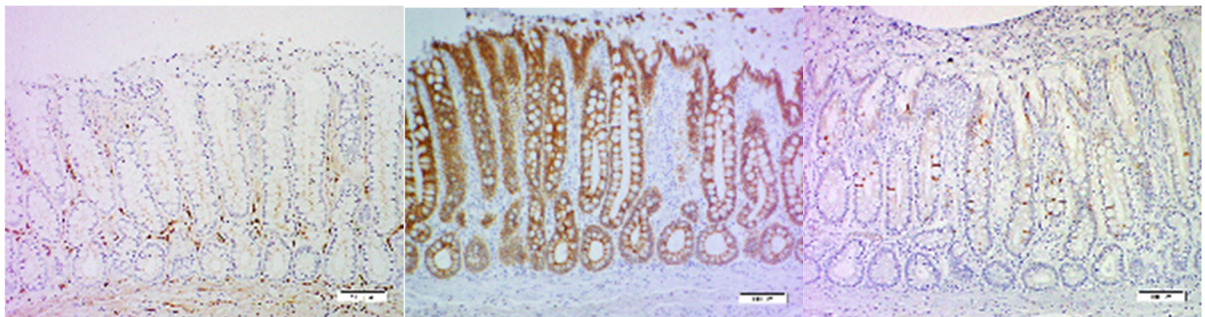


Abb. 9.5.12.7: CK 17

Abb. 9.5.12.8: CK 19

Abb. 9.5.12.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.12.1-9: Dickdarm, Enterozyten und Becherzellen im Bereich des Lumens

Positive Reaktion: Abb. 9.5.12.2 (AE1/AE3): luminales Epithel (++) und Krypten(+);

Abb. 9.5.12.4 (CK8): luminales Epithel (++) und Krypten(+);

Abb. 9.5.12.5 (CK 13): einzelne luminale Epithelzellen (+)

Abb. 9.5.12.8 (CK19): luminales Epithel (++) und Krypten(+);

Abb. 9.5.12.9 (CK 20): einzelne luminale Epithelzellen (++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.12.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.12.3 (CK7); Abb. 9.5.12.6 (CK14) und Abb. 9.5.12.7 (CK17)

9.5.13 Enddarm und Anus (*Rectum und Canalis analis*)

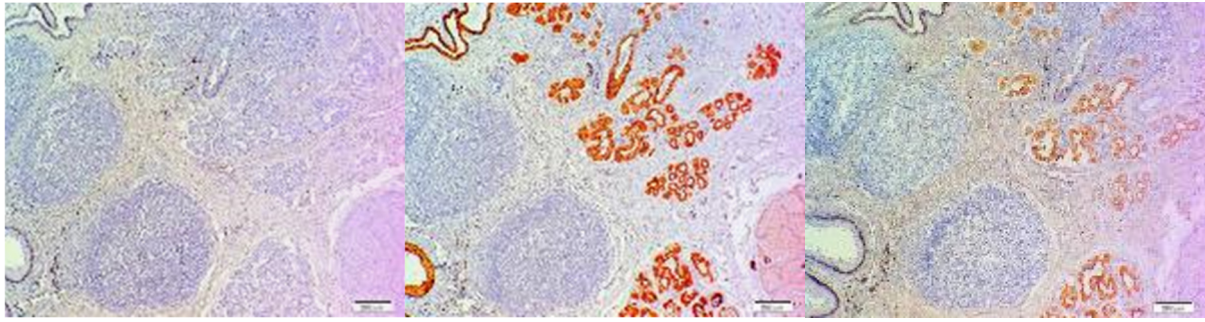


Abb. 9.5.13.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.13.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.13.3: CK 7

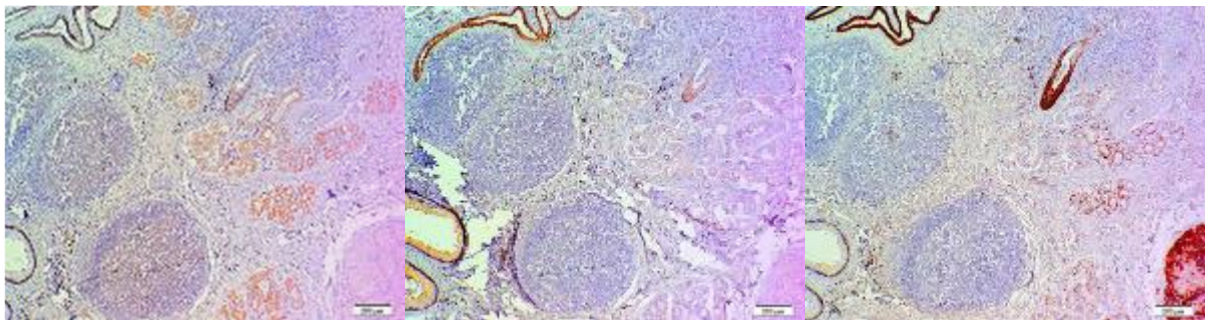


Abb. 9.5.13.4: CK 8

Abb. 9.5.13.5: CK 13

Abb. 9.5.13.6: CK 14

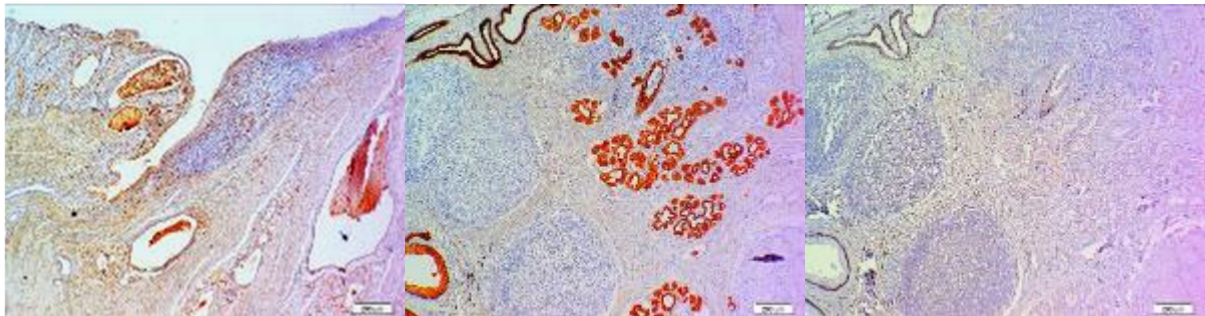


Abb. 9.5.13.7: CK 17

Abb. 9.5.13.8: CK 19

Abb. 9.5.13.9: CK 20

Legende Abb. 9.4.1.1-9: Analsack, Epithel, Analsackdrüsendrüsen, hepatoide Drüsen und Ausführungsgänge

Positive Reaktion: Abb. 9.5.13.2 (AE1/AE3): Epithel(+++) und Drüsen Analsack(++) , Myoepithel(++), Ausführungsgang(+++), hepatoide Drüsen(+);

Abb. 9.5.13.3 (CK7): Drüsen Analsack(++), Ausführungsgang(++);

Abb. 9.5.13.4 (CK8): Drüsen Analsack(+), Ausführungsgang(+);

Abb. 9.5.13.5 (CK13): Analsackepithel basal(+/-) und Drüsenausführungsgang(+);

Abb. 9.5.13.6 (CK14): Analsackepithel basal(+++) Myoepithel(++/+), hepatoide Drüsen(++/+);

Abb. 9.5.13.7 (CK17): Stratum intermedium Übergangsepithel(++);

Abb. 9.5.13.8 (CK19): Analsackdrüsen (++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.13.1 (Negativkontrolle) und Abb. 9.5.13.9 (CK20)

9.5.14 Leber (*Hepar*)

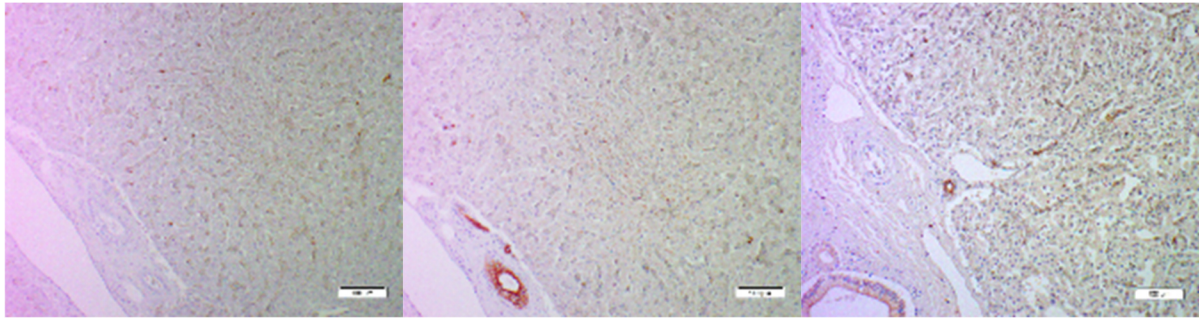


Abb. 9.5.14.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.14.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.14.3: CK 7

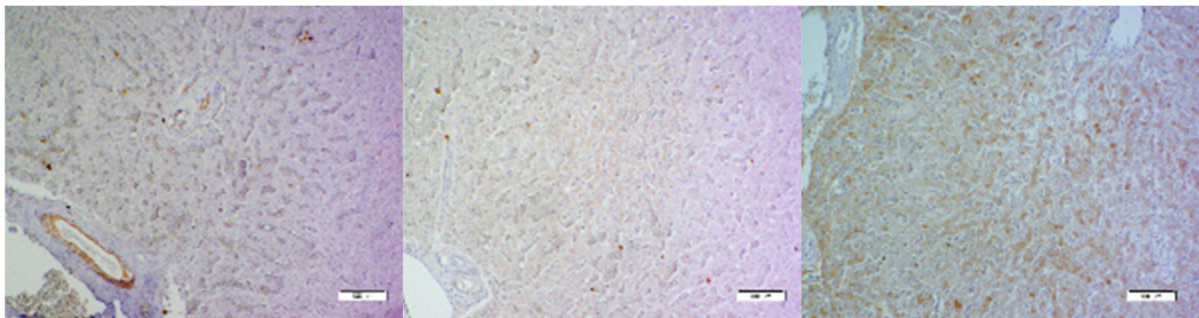


Abb. 9.5.14.4: CK 8

Abb. 9.5.14.5: CK 13

Abb. 9.5.14.6: CK 14

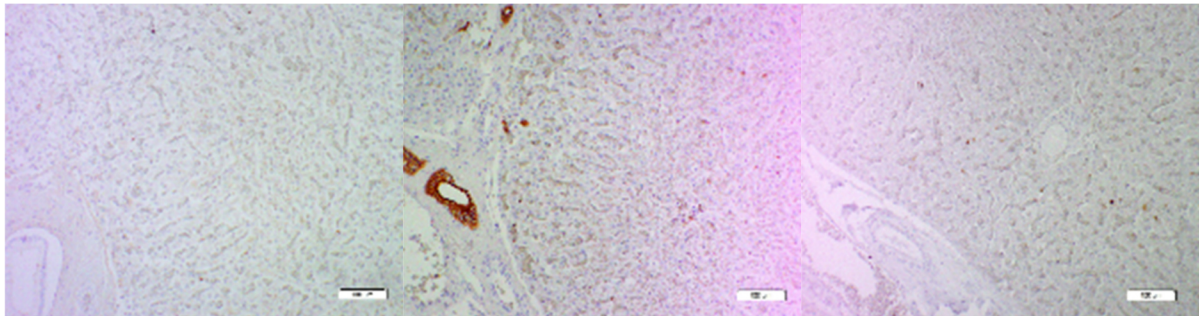


Abb. 9.5.14.7: CK 17

Abb. 9.5.14.8: CK 19

Abb. 9.5.14.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.14.1-9: Leber, Parenchym und Gallengänge

Positive Reaktion: Abb. 9.5.14.2 (AE1/3) Gallengangsepithel(++);

Abb. 9.5.14.3 (CK7): Gallengangsepithel(+);

Abb. 9.5.14.4 (CK8): Gallengangsepithel(+);

Abb. 9.5.14.8 (CK19): Gallengangsepithel(+++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.14.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.14.5 (CK13);

Abb. 9.5.14.6 (CK14); Abb. 9.5.14.7 (CK17) und Abb. 9.5.14.9 (CK20)

9.5.15 Gallenblase (*Vesica fellea*)

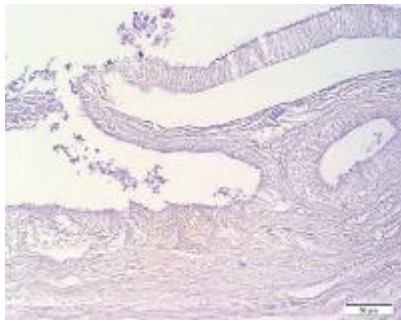


Abb. 9.5.15.1: Negativkontr.

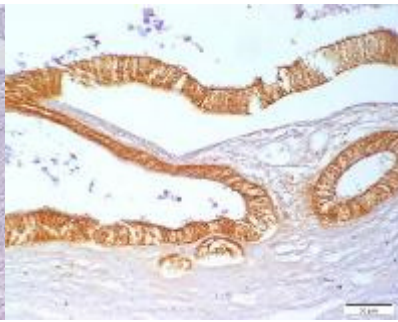


Abb. 9.5.15.2: AE1/AE3

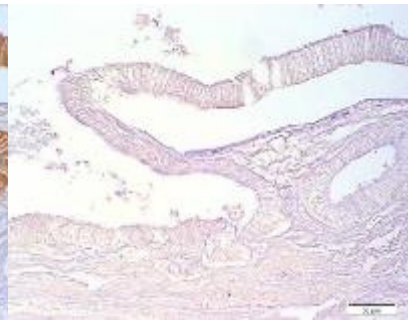


Abb. 9.5.15.3: CK 7

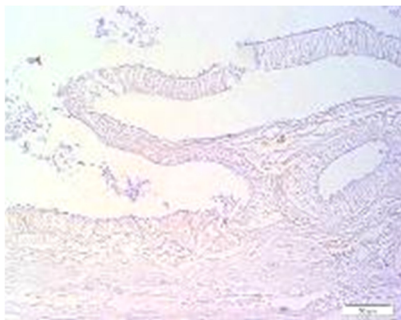


Abb. 9.5.15.4: CK 8

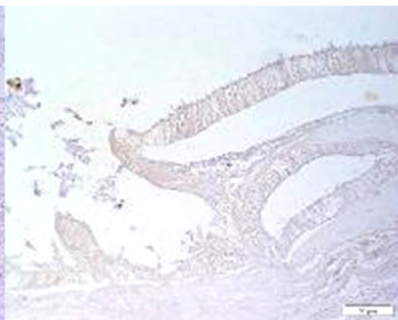


Abb. 9.5.15.5: CK 13

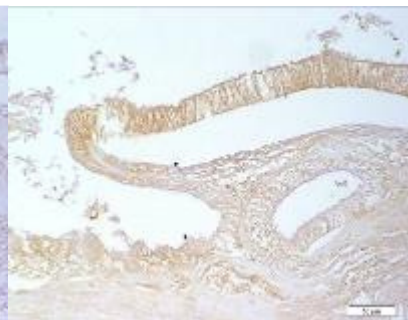


Abb. 9.5.15.6: CK 14

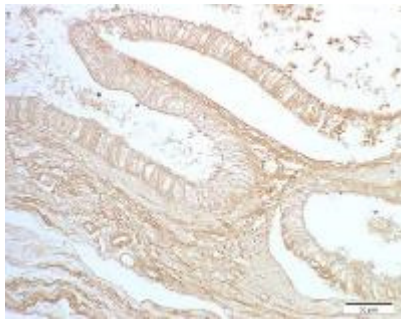


Abb. 9.5.15.7: CK 17

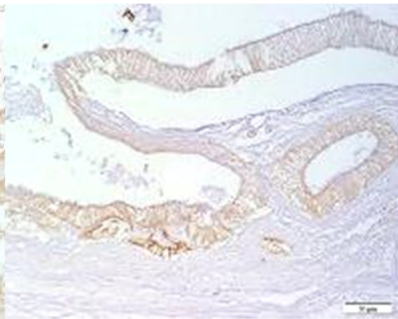


Abb. 9.5.15.8: CK 19

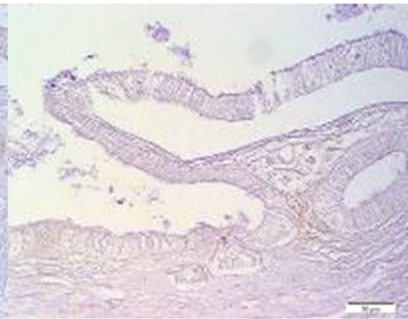


Abb. 9.5.15.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.15.1-9: Gallenblase, Epithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.15.2 (AE1/AE3): Epithel(++);

Abb. 9.5.15.8 (CK19): Epithel(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.15.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.15.3 (CK7);

Abb. 9.5.15.4 (CK8); Abb. 9.5.15.5 (CK 13);

Abb. 9.5.15.6 (CK14) starkes „Hintergrundrauschen“;

Abb. 9.5.15.7 (CK17) starkes „Hintergrundrauschen“ und Abb. 9.5.15.9 (CK20)

9.5.16 Bauchspeicheldrüse (*Pankreas*)

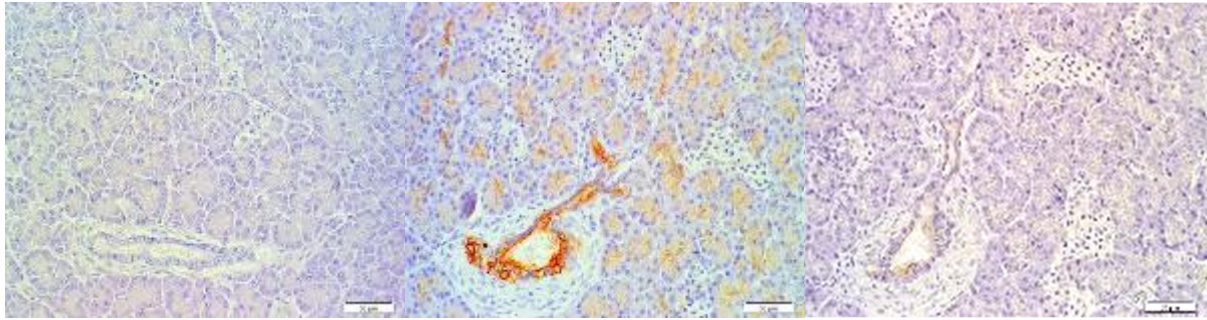


Abb. 9.5.16.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.16.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.16.3: CK 7

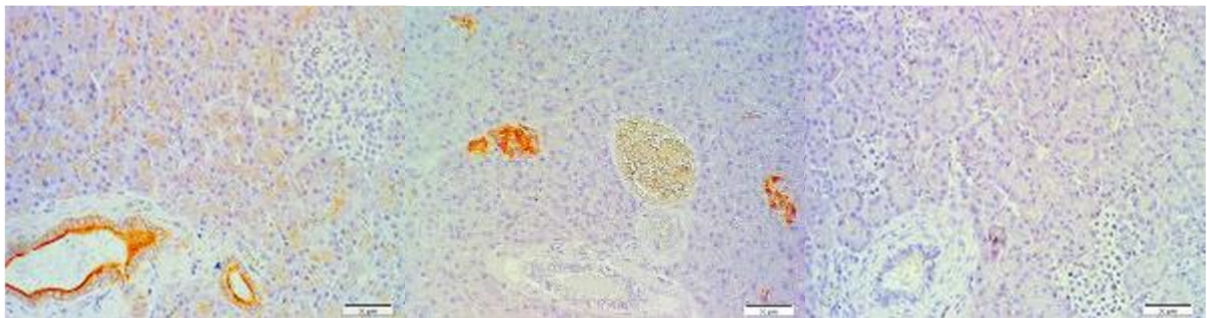


Abb. 9.5.16.4: CK 8

Abb. 9.5.16.5: CK 13

Abb. 9.5.16.6: CK 14

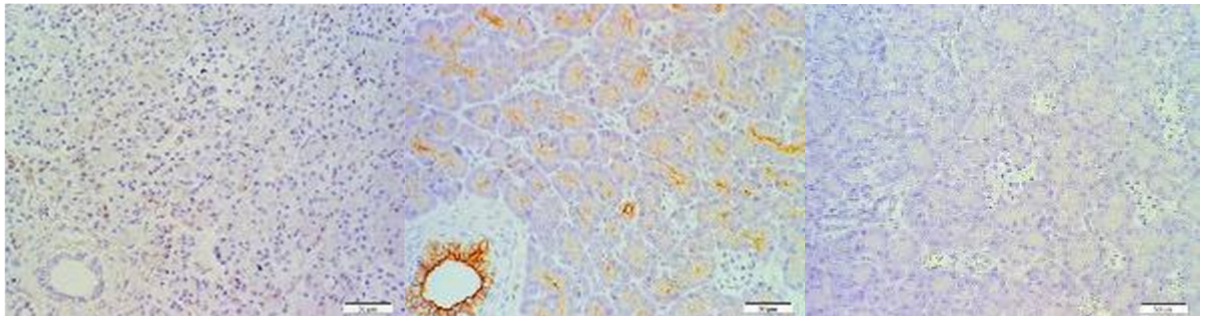


Abb. 9.5.16.7: CK 17

Abb. 9.5.16.8: CK 19

Abb. 9.5.16.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.16.1-9: Parenchym und Ausführungsgänge

Positive Reaktion: Abb. 9.5.16.2 (AE1/AE3): exokrines Pankreas(+) und Ausführungsgang(++);

Abb. 9.5.16.3 (CK7): Ausführungsgang(++);

Abb. 9.5.16.4 (CK8): exokrines Pankreas(+) und Ausführungsgang(+);

Abb. 9.5.16.5 (CK13): endokrines Pankreas(+);

Abb. 9.5.16.8 (CK19): exokrines Pankreas(+) und Ausführungsgang(+++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.16.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.16.6 (CK14);

Abb. 9.5.16.7 (CK17); und Abb. 9.5.16.9 (CK20)

9.5.17 Niere (Ren)

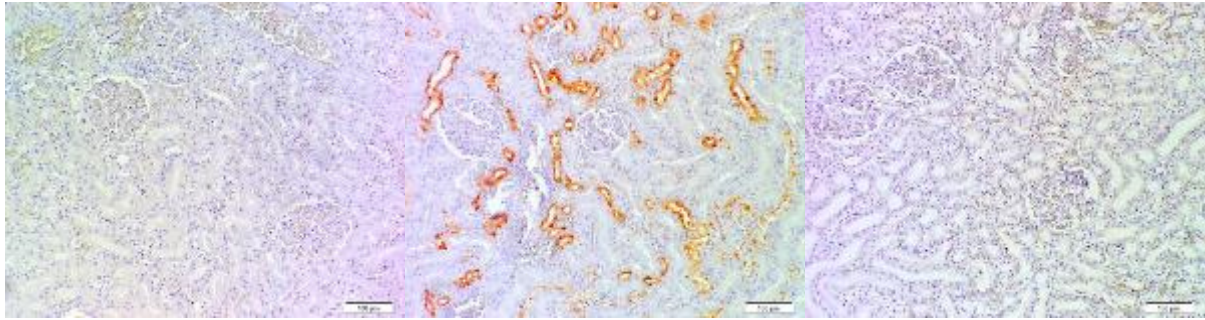


Abb. 9.5.17.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.17.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.17.3: CK 7

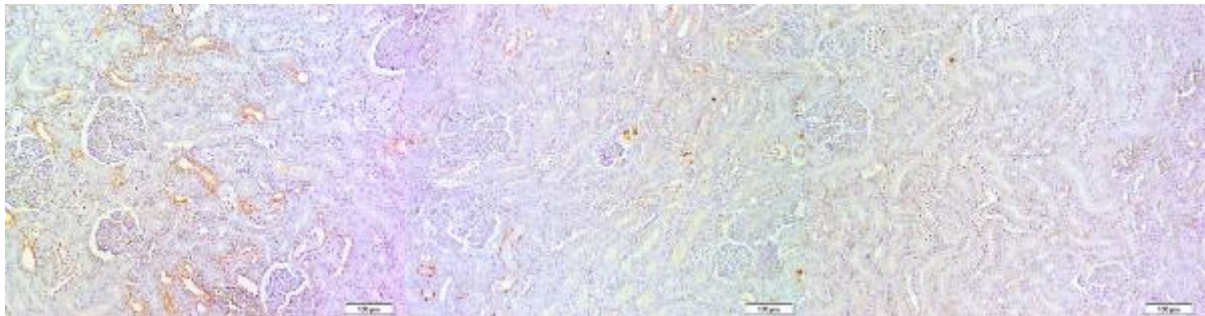


Abb. 9.5.17.4: CK 8

Abb. 9.5.17.5: CK 13

Abb. 9.5.17.6: CK 14

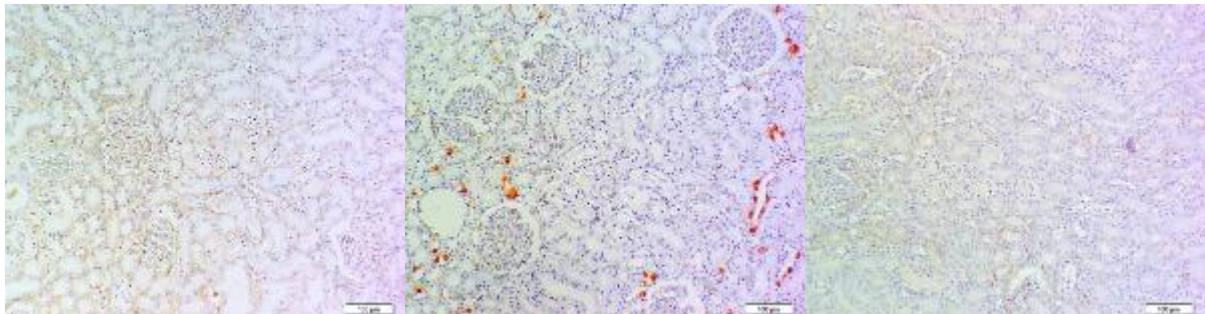


Abb. 9.5.17.7: CK 17

Abb. 9.5.17.8: CK 19

Abb. 9.5.17.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.17.1-9: Niere, Rindenparenchym

Positive Reaktion: Abb. 9.5.17.2 (AE1/AE3) distaler Tubulus(++) und Sammelrohr(+/+);

Abb. 9.5.17.3 (CK7): distaler Tubulus(+) und Sammelrohr(+);

Abb. 9.5.17.4 (CK8): distaler Tubulus(+) und Sammelrohr(+);

Abb. 9.5.17.5 (CK13): vereinzelte Zellen distaler Tubulus(+);

Abb. 9.5.17.8 (CK19): distaler Tubulus(+) und Sammelrohr(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.17.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.17.6 (CK14);

Abb. 9.5.17.7 (CK17); und Abb. 9.5.17.9 (CK20)

9.5.18 Harnblase (*Vesica urinaria*)

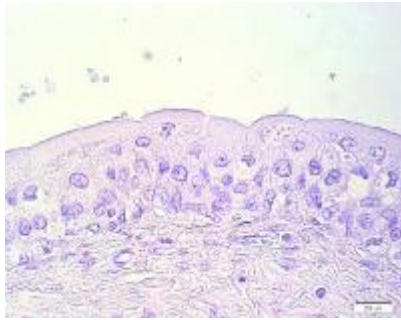


Abb. 9.5.18.1: Negativkontr.

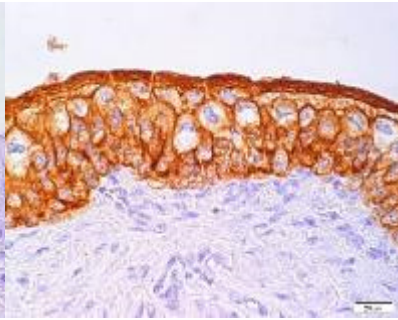


Abb. 9.5.18.2: AE1/AE3

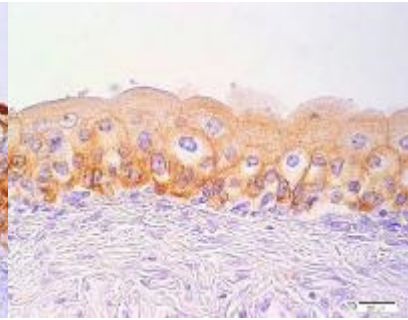


Abb. 9.5.18.3: CK 7

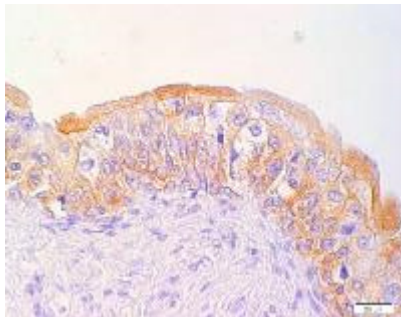


Abb. 9.5.18.4: CK 8

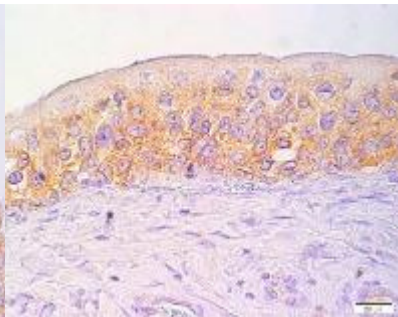


Abb. 9.5.18.5: CK 13

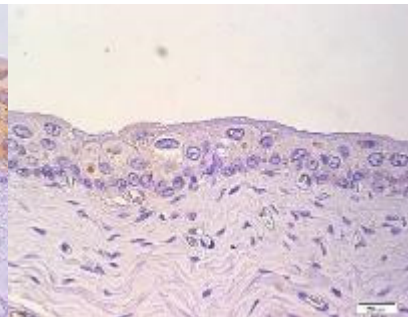


Abb. 9.5.18.6: CK 14

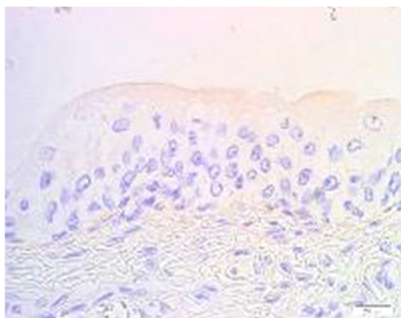


Abb. 9.5.18.7: CK 17

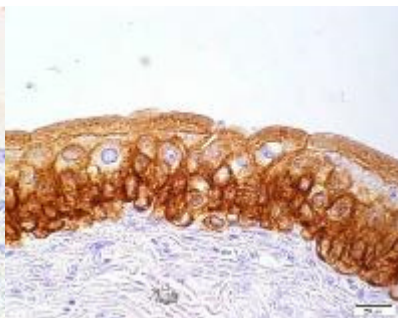


Abb. 9.5.18.8: CK 19

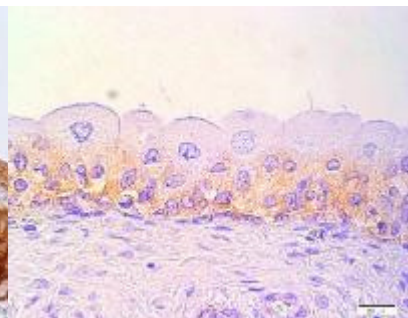


Abb. 9.5.18.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.18.1-9: Harnblase, Urothel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.18.2 (AE1/AE3): Urothel (++/+++);

Abb. 9.5.18.3 (CK7): Urothel (+/++); Abb. 9.5.18.4 (CK 8) Urothel (+),

Abb. 9.5.18.5 (CK13): Urothel (+); Abb. 9.5.18.8 (CK 19) Urothel (++);

Abb. 9.5.18.9 (CK20): Stratum basale und Stratum intermedium Urothel (-/+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.18.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.18.16 (CK14) und

Abb. 9.5.18.7 (CK17)

9.5.19 Hoden (*Testis*)

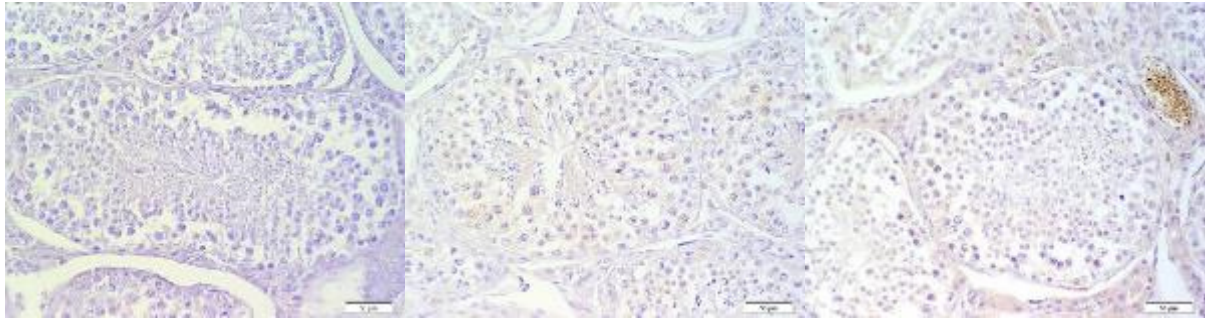


Abb. 9.5.19.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.19.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.19.3: CK 7

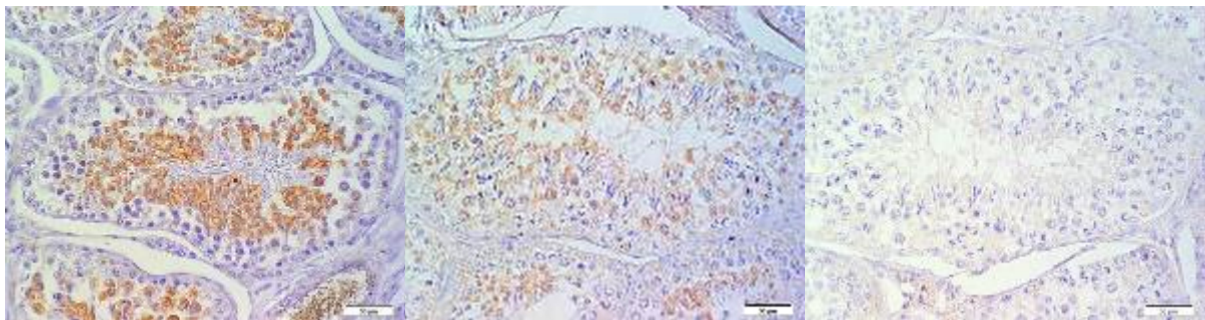


Abb. 9.5.19.4: CK 8

Abb. 9.5.19.5: CK 13

Abb. 9.5.19.6: CK 14

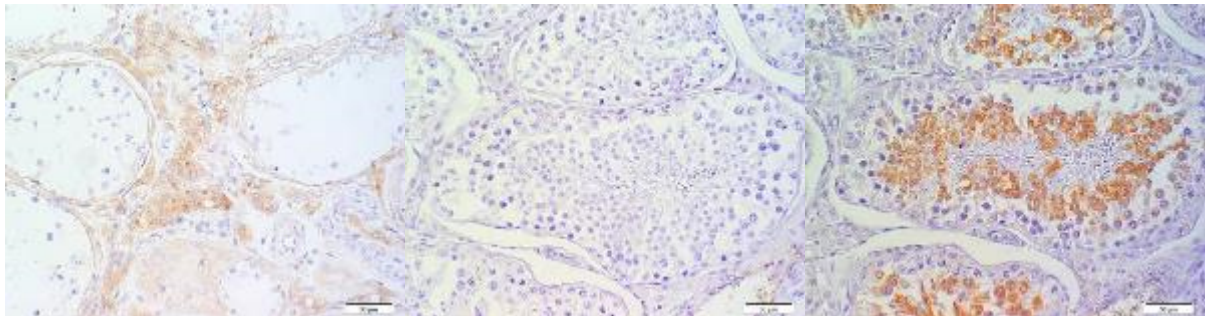


Abb. 9.5.19.7: CK 17

Abb. 9.5.19.8: CK 19

Abb. 9.5.19.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.19.1-9: Hoden, Parenchym

Positive Reaktion: Abb. 9.5.19.4 (CK8): Keimepithel(+);

Abb. 9.5.19.5 (CK13): Keimepithel(-/+);

Abb. 9.5.19.9 (CK20): Keimepithel(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.19.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.19.2 (AE1/AE3);

Abb. 9.5.19.3 (CK7); Abb. 9.5.19.6 (CK14); Abb. 9.5.19.7 (CK17) und

Abb. 9.5.19.8 (CK19)

9.5.20 Nebenhoden (*Epididymis*)

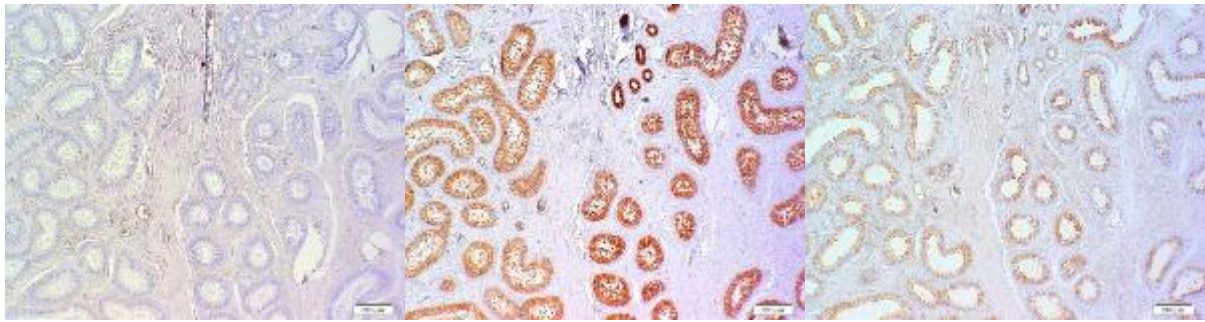


Abb. 9.5.20.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.20.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.20.3: CK 7

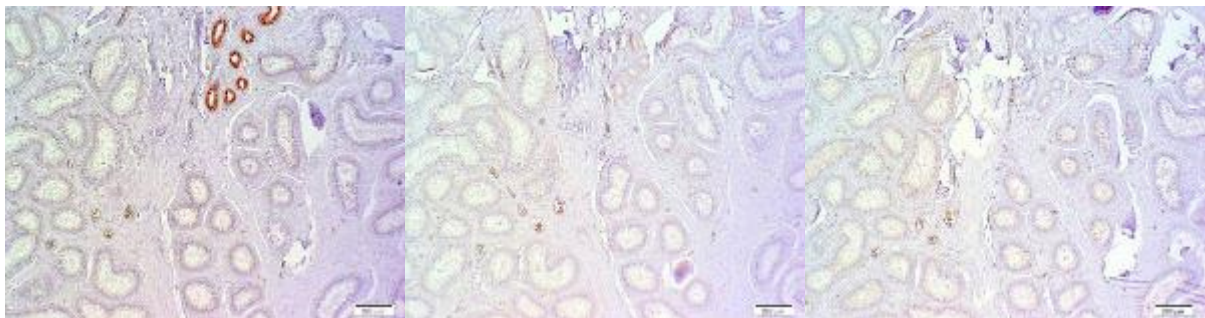


Abb. 9.5.20.4: CK 8

Abb. 9.5.20.5: CK 13

Abb. 9.5.20.6: CK 14

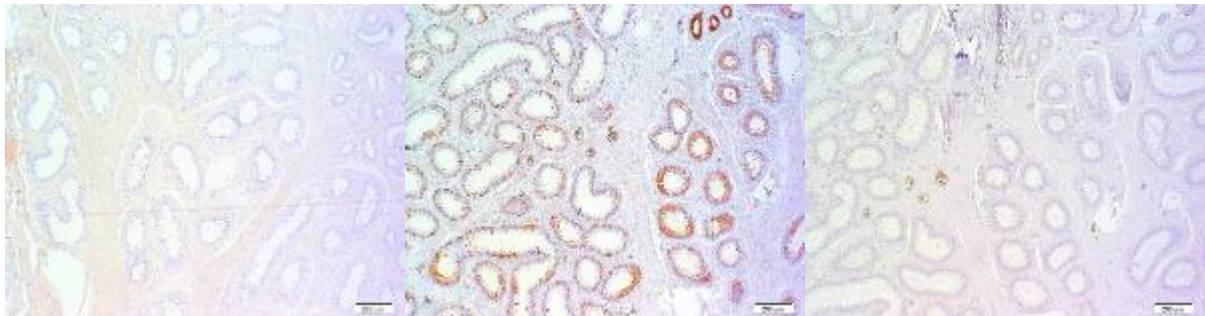


Abb. 9.5.20.7: CK 17

Abb. 9.5.20.8: CK 19

Abb. 9.5.20.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.20.1-9: Nebenhoden, Ausführungsgangsystem

Positive Reaktion: Abb. 9.5.20.2 (AE1/AE3): Tubulus rectus(++/+++), Ductuli efferentes(++/+++), Ductus epididymidis einreihig(++) und Ductus epididymidis mehrreihig(+); Abb. 9.5.20.3 (CK7): Tubulus rectus(+/+), Ductuli efferentes(+), Ductus epididymidis einreihig(+) und Ductus epididymidis mehrreihig außer basal(+);

Abb. 9.5.20.4 (CK8): Tubulus rectus(+/+), Ductuli efferentes(+), Ductus epididymidis einreihig(+) und Ductus epididymidis mehrreihig außer basal(+);

Abb. 9.5.20.8 (CK19): Tubulus rectus(++), Ductuli efferentes(+), Ductus epididymidis einreihig(+/++) und Ductus epididymidis mehrreihig(+/++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.20.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.20.5 (CK13);

Abb. 9.5.20.6 (CK14); Abb. 9.5.20.7 (CK17) und Abb. 9.5.20.9 (CK20)

9.5.21 Vorsteherdrüse (*Prostata*)

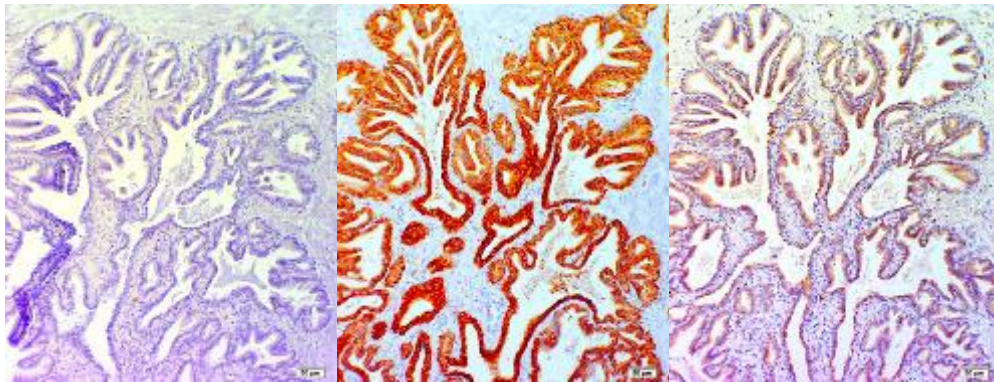


Abb. 9.5.21.1: Negativk. **Abb. 9.5.21.2:** AE1/AE3 **Abb. 9.5.21.3:** CK 7

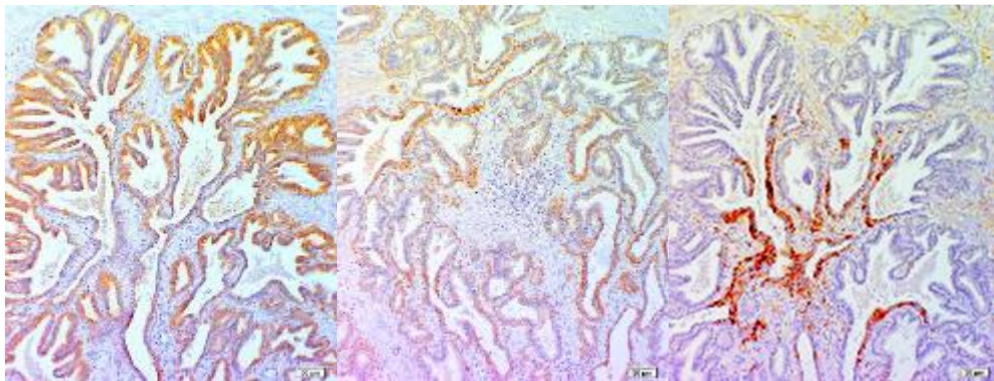


Abb. 9.5.21.4: CK 8 **Abb. 9.5.21.5:** CK 13 **Abb. 9.5.21.6:** CK 14

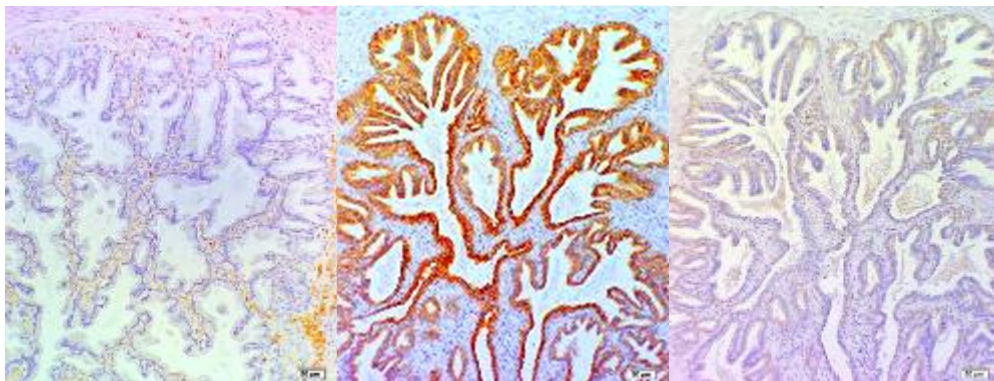


Abb. 9.5.21.7: CK 17 **Abb. 9.5.21.8:** CK 19 **Abb. 9.5.21.9:** CK 20

Legende Abb. 9.5.21.1-9: Vorsteherdrüse, Drüsenepithel und Ausführungsgangssystem

Positive Reaktion: Abb. 9.5.21.2 (AE1/AE3): Epithelzellen(++), Stammzellen(++/+++), duktale Epithelzellen(++/+++);

Abb. 9.5.21.3 (CK7): Epithelzellen(+), Stammzellen(+), duktale Epithelzellen(++);

Abb. 9.5.21.4 (CK8): Epithelzellen(+), Stammzellen(+++), duktale Epithelzellen(+);

Abb. 9.5.21.5 (CK13): Stammzellen(+); Abb. 10.5.21.6 (CK 14) duktale Epithelzellen(-/+);

Abb. 9.5.21.8 (CK19): Epithelzellen(+), Stammzellen(+++), duktale Epithelzellen(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.21.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.21.7 (CK17) und

Abb. 9.5.21.9 (CK20)

9.5.22 Männliches Glied (*Penis*)

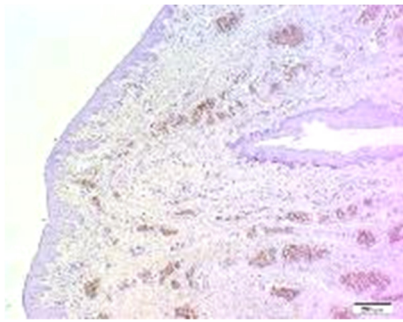


Abb. 9.5.22.1: Negativkontr.

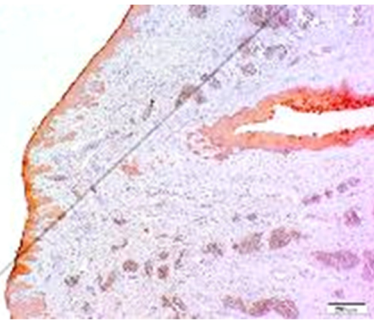


Abb. 9.5.22.2: AE1/AE3

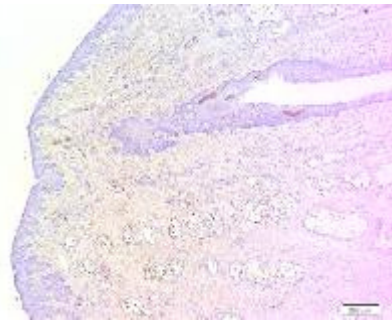


Abb. 9.5.22.3: CK 7

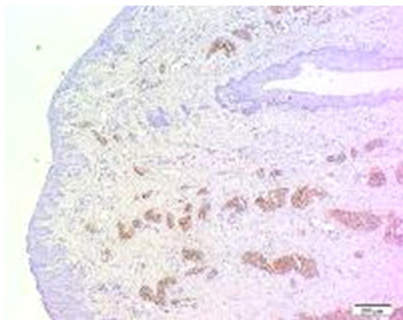


Abb. 9.5.22.4: CK 8

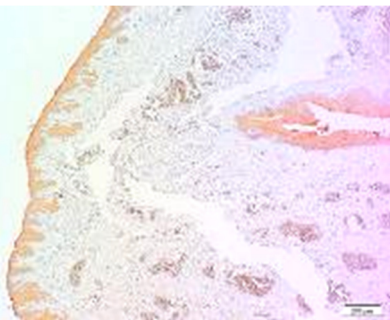


Abb. 9.5.22.5: CK 13

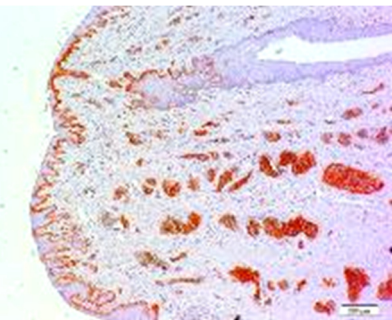


Abb. 9.5.22.6: CK 14

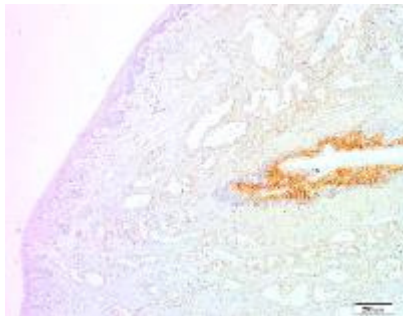


Abb. 9.5.22.7: CK 17

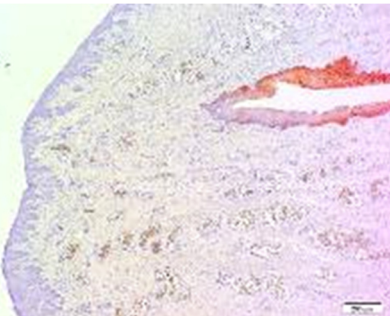


Abb. 9.5.22.8: CK 19

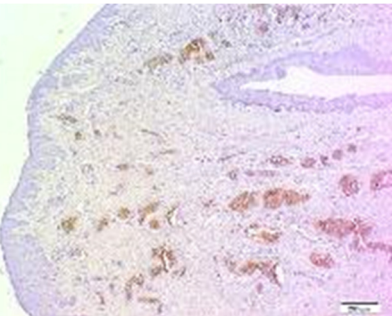


Abb. 9.5.22.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.22.1-9: Penisspitze, mukosales Plattenepithel und Urethramündung, Übergangsepithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.22.2 (AE1/AE3): mukosales Plattenepithel(+/+), Übergangsepithel(++);

Abb. 9.5.22.5 (CK13): mukosales Plattenepithel(+/+), Übergangsepithel(++);

Abb. 9.5.22.6 (CK14): Stratum basale des mukosalen Plattenepithels(+/+);

Abb. 9.5.22.7 (CK17): Stratum intermedium des Übergangsepithels(+);

Abb. 9.5.22.8 (CK19): Übergangsepithel(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.22.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.22.3 (CK7);

Abb. 9.5.22.4 (CK8) und Abb. 9.5.22.9 (CK20)

9.5.23 Eierstock (Ovar)

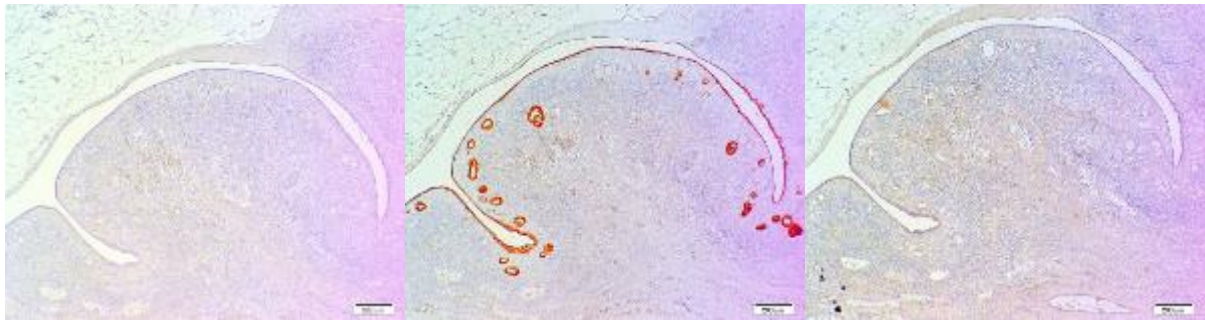


Abb. 9.5.23.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.23.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.23.3: CK 7

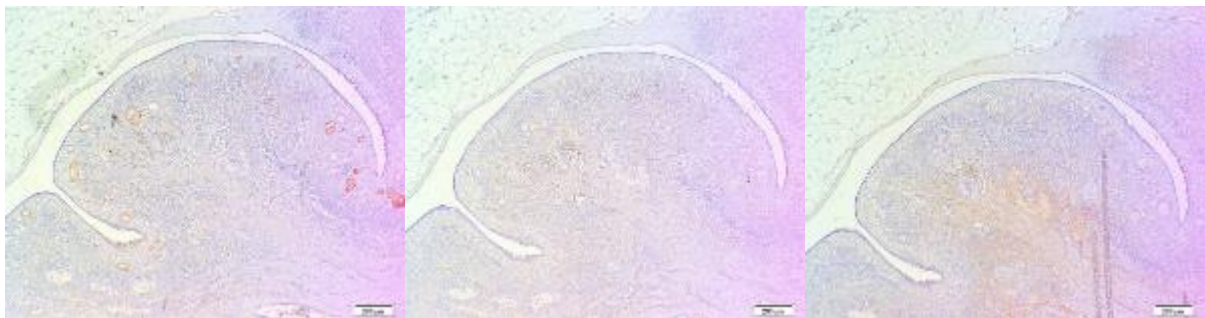


Abb. 9.5.23.4: CK 8

Abb. 9.5.23.5: CK 13

Abb. 9.5.23.6: CK 14

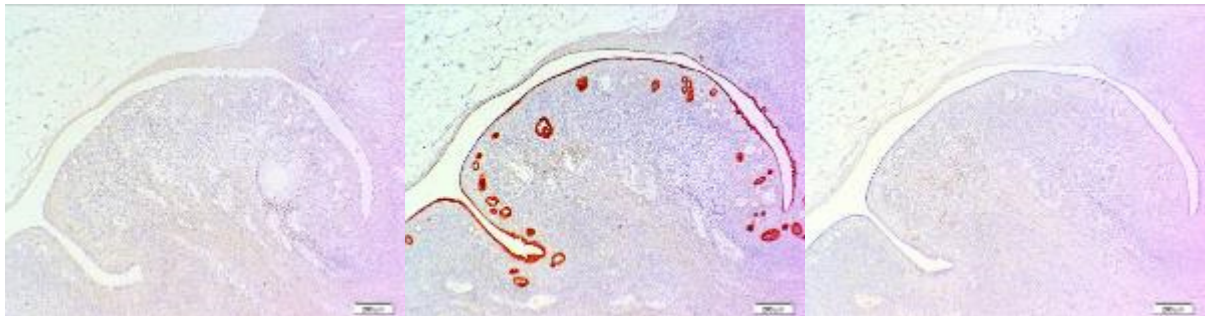


Abb. 9.5.23.7: CK 17

Abb. 9.5.23.8: CK 19

Abb. 9.5.23.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.23.1-9: Eierstock, Funktionskörper und Oberflächenepithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.23.2 (AE1/AE3): somatisches Plattenepithel(++) und Keimepithel(++);

Abb. 9.5.23.3 (CK7): somatisches Plattenepithel(+) und Keimepithel(-/+);

Abb. 9.5.23.4 (CK8): Keimepithel(+);

Abb. 9.5.23.8 (CK19): somatisches Plattenepithel(++) und Keimepithel(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.23.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.23.5 (CK13);

Abb. 9.5.23.6 (CK14); Abb. 9.5.23.7 (CK17) und Abb. 9.5.23.9 (CK20)

9.5.24 Eileiter (*Salpinx*)

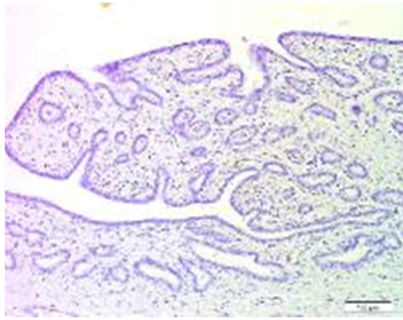


Abb. 9.5.24.1: Negativkontr.



Abb. 9.5.24.2: AE1/AE3

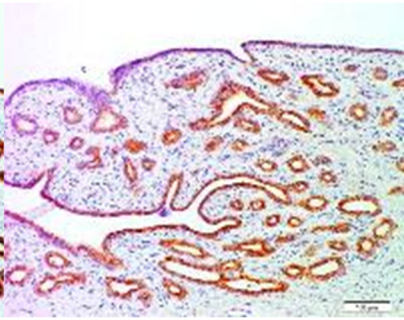


Abb. 9.5.24.3: CK 7

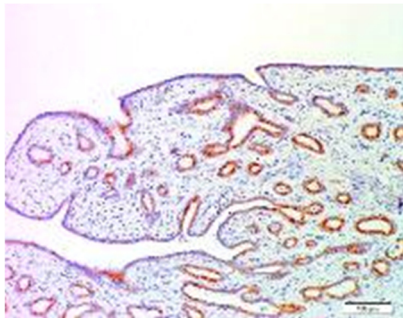


Abb. 9.5.24.4: CK 8

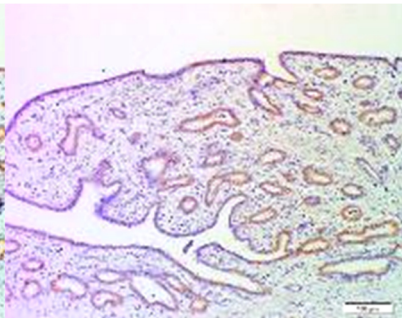


Abb. 9.5.24.5: CK 13

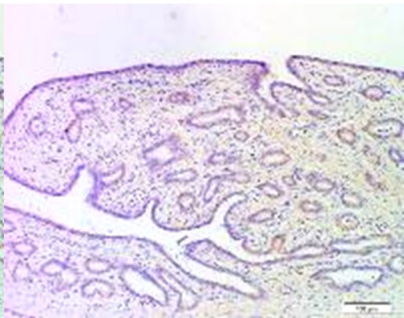


Abb. 9.5.24.6: CK 14

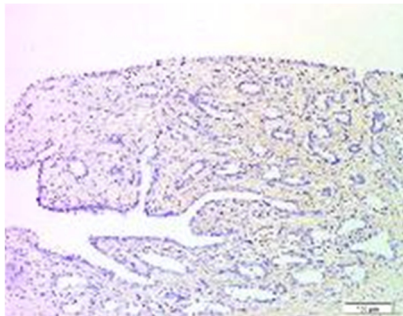


Abb. 9.5.24.7: CK 17

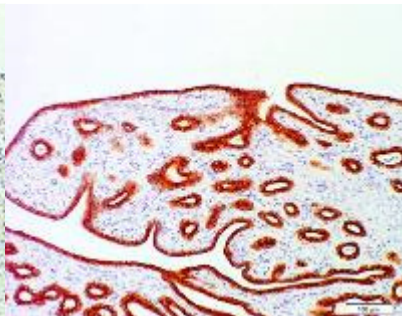


Abb. 9.5.24.8: CK 19

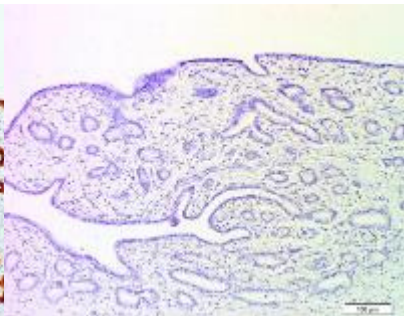


Abb. 9.5.24.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.24.1-9: Eileiter, Oberflächenepithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.24.2 (AE1/AE3) Oberflächenepithel(++);

Abb. 9.5.24.3 (CK7): Oberflächenepithel(++); Abb. 9.5.24.4 (CK8): Oberflächenepithel(+);

Abb. 9.5.24.5 (CK13): Oberflächenepithel(+); Abb. 9.5.24.8 (CK19): Oberflächenepithel(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.24.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.24.6 (CK14);

Abb. 9.5.24.7 (CK17) und Abb. 9.5.24.9 (CK20)

9.5.25 Gebärmutter (*Uterus*)

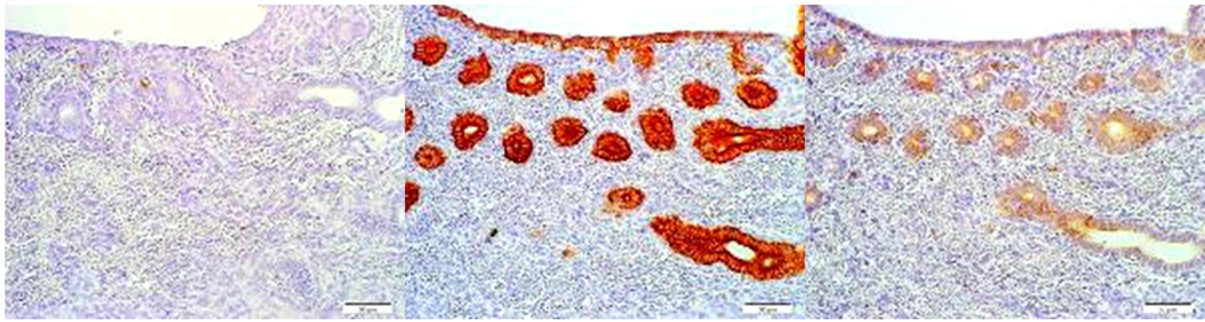


Abb. 9.5.25.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.25.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.25.3: CK 7

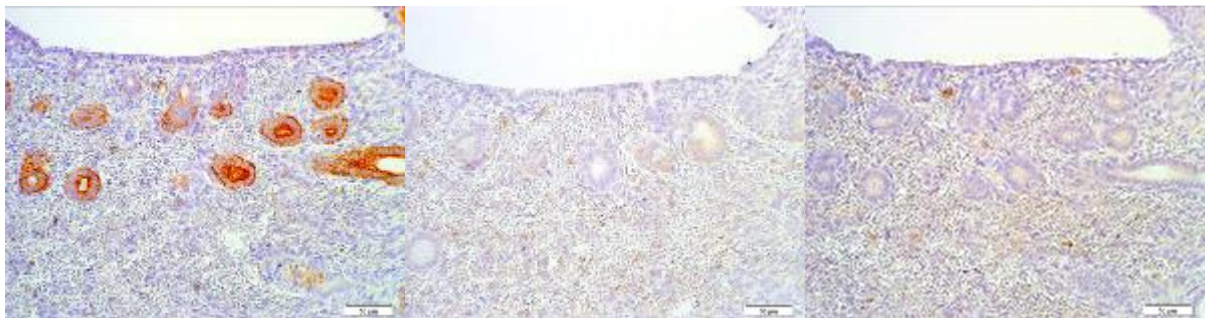


Abb. 9.5.25.4: CK 8

Abb. 9.5.25.5: CK 13

Abb. 9.5.25.6: CK 14

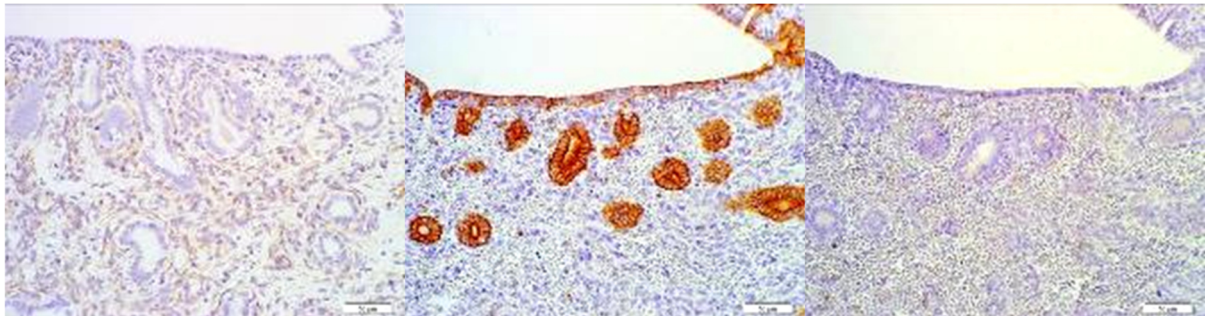


Abb. 9.5.25.7: CK 17

Abb. 9.5.25.8: CK 19

Abb. 9.5.25.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.25.1-9: Uterus, Oberflächenepithel und Uterindrüsen

Positive Reaktion: Abb. 9.5.25.2 (AE1/AE3): Oberflächenepithel(++)
und Uterindrüsen(++);

Abb. 9.5.25.3 (CK7): Oberflächenepithel(+) und Uterindrüsen(+);

Abb. 9.5.25.4 (CK8): Uterindrüsen(+);

Abb. 9.5.25.8 (CK19): Oberflächenepithel(++) und Uterindrüsen(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.25.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.25.5 (CK13);

Abb. 9.5.25.6 (CK14); Abb. 9.5.25.7 (CK17) und Abb. 9.5.25.9 (CK20)

9.5.26 Gebärmutterhals (*Cervix uteri*)

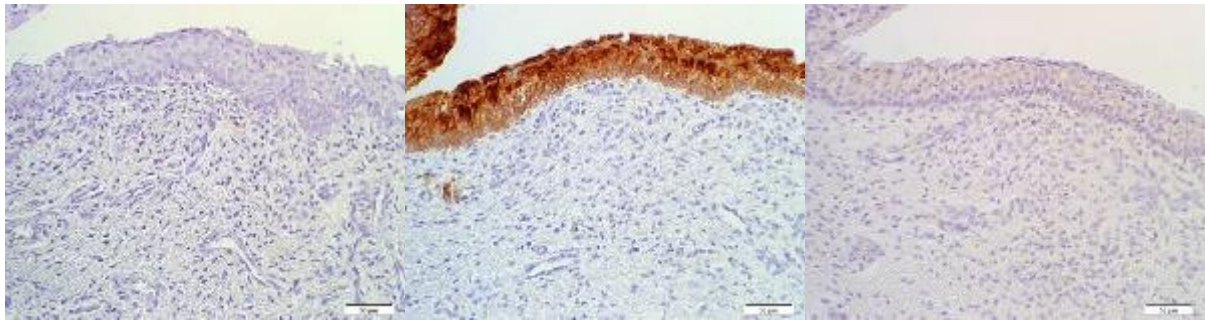


Abb. 9.5.26.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.26.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.26.3: CK 7

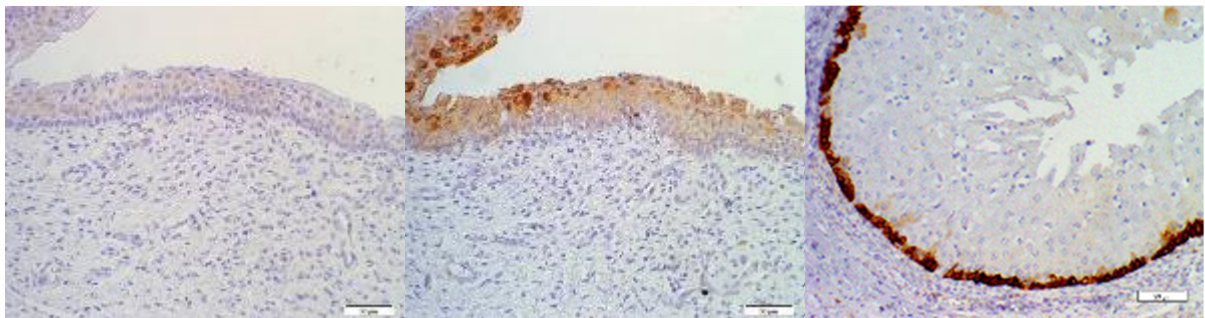


Abb. 9.5.26.4: CK 8

Abb. 9.5.26.5: CK 13

Abb. 9.5.26.6: CK 14

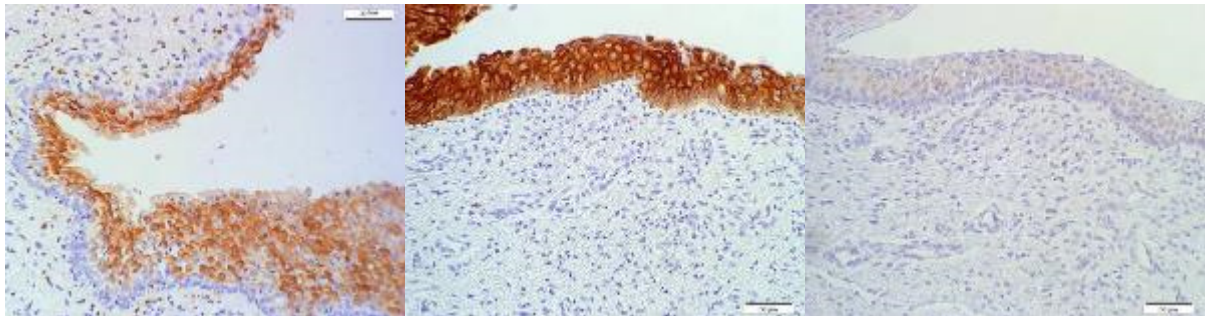


Abb. 9.5.26.7: CK 17

Abb. 9.5.26.8: CK 19

Abb. 9.5.26.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.26.1-9: Gebärmutterhals, Übergangsepithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.26.2 (AE1/AE3): alle Schichten Übergangsepithel(+/+); Abb. 9.5.26.5 (CK13): Übergangsepithel(+);

Abb. 9.5.26.6 (CK14): Stratum basale des Übergangsepithel (++);

Abb. 9.5.26.7 (CK17): suprabasale Schichten des Übergangsepithel(++);

Abb. 9.5.26.8 (CK19): Übergangsepithel(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.26.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.26.3 (CK7);

Abb. 9.5.26.4 (CK8) und Abb. 9.5.26.9 (CK20)

9.5.27 Scheide (*Vagina*)

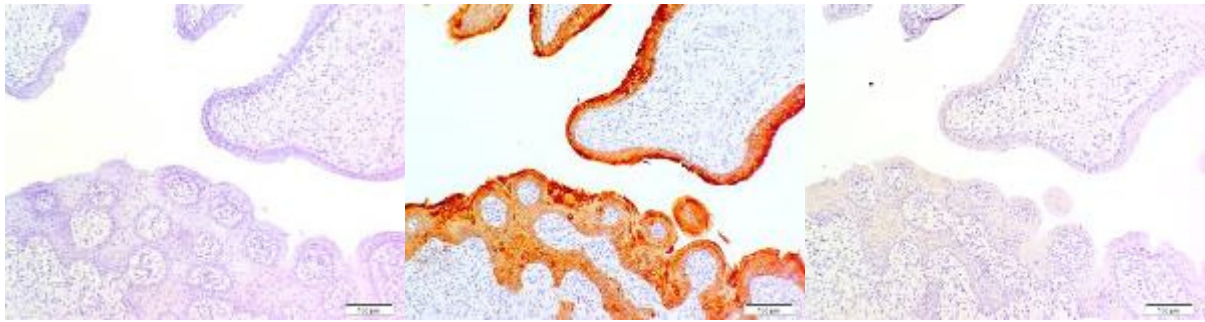


Abb. 9.5.27.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.27.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.27.3: CK 7

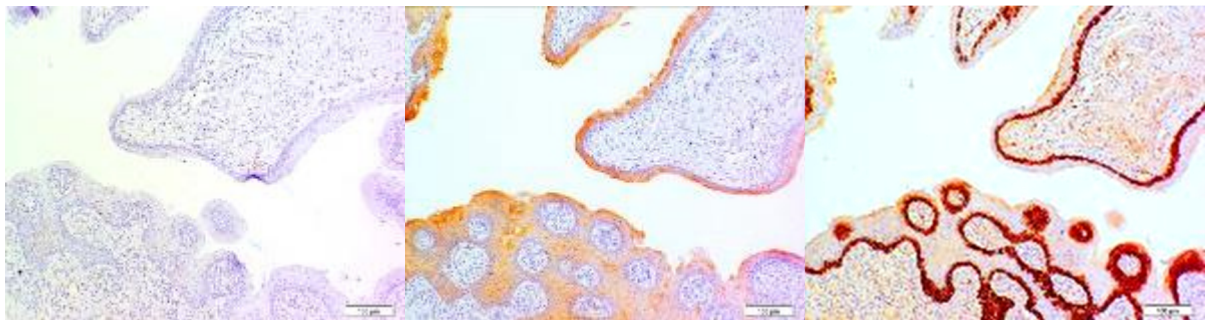


Abb. 9.5.27.4: CK 8

Abb. 9.5.27.5: CK 13

Abb. 9.5.27.6: CK 14

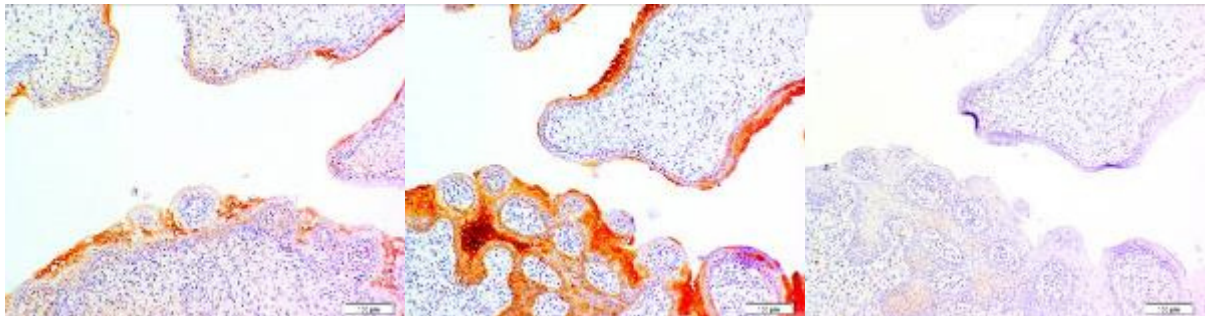


Abb. 9.5.27.7: CK 17

Abb. 9.5.27.8: CK 19

Abb. 9.5.27.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.27.1-9: Scheide, Epithel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.27.2 (AE1/AE3): Übergangsepithel(++/+++);

Abb. 9.5.27.5 (CK13): suprabasale Schichten des Übergangsepithels(++);

Abb. 9.5.27.6 (CK14): Stratum basale des Übergangsepithels(++/+++);

Abb. 9.5.27.7 (CK17): suprabasale Schichten des Übergangsepithels(+);

Abb. 9.5.27.8 (CK19): Übergangsepithel(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.27.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.27.3 (CK7);

Abb. 9.5.27.4 (CK8) und Abb. 9.5.27.9 (CK20)

9.5.28 Haut (*Integumentum commune*)

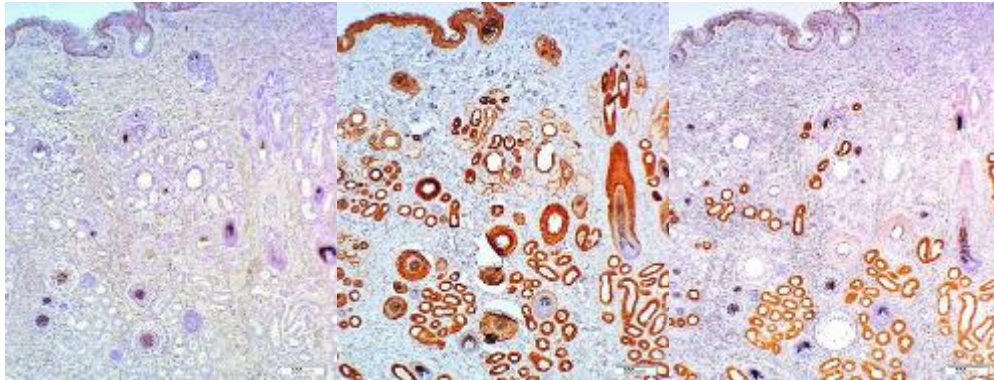


Abb. 9.5.28.1: Negativk. **Abb. 9.5.28.2:** AE1/AE3 **Abb. 9.5.28.3:** CK 7

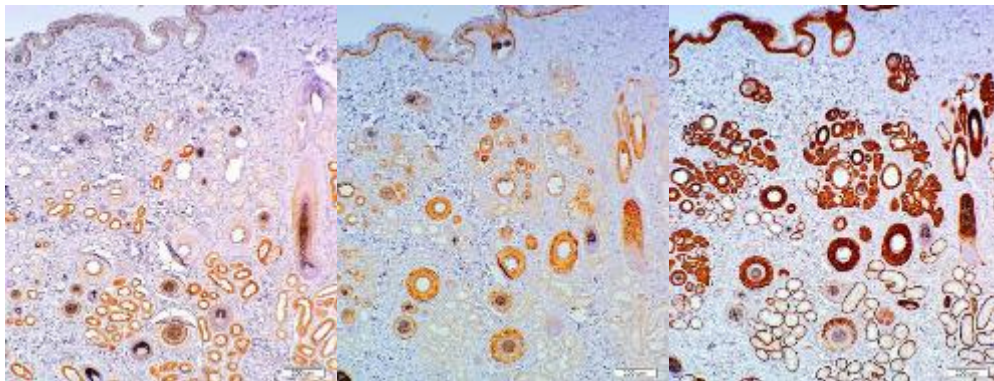


Abb. 9.5.28.4: CK 8 **Abb. 9.5.28.5:** CK 13 **Abb. 9.5.28.6:** CK 14

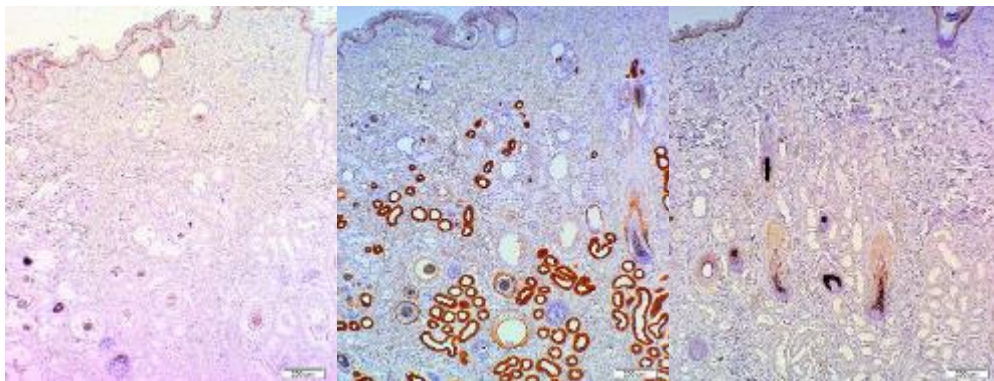


Abb. 9.5.28.7: CK 17 **Abb. 9.5.28.8:** CK 19 **Abb. 9.5.28.9:** CK 20

Legende Abb. 9.5.28.1-9: Haut, verhorntes Plattenepithel, Talg- und Schweißdrüsen, sowie Haaranschnitte mit Wurzel

Positive Reaktion: Abb. 9.5.28.2 (AE1/AE3): Plattenepithel(+), Schweißdrüsen(++/+++) und Myoepithel(+), Talgdrüsen(+); Abb. 9.5.28.3 (CK7): Schweißdrüsen(++/+++)

Abb. 9.5.28.4 (CK8): Schweißdrüsen(+++); Abb. 9.5.28.5 (CK13): Stratum basale Plattenepithel(+), Myoepithel(-/+); Abb. 9.5.28.6 (CK14): Stratum basale Plattenepithel(+++), Myoepithel(+++), Talgdrüsen(+++); Abb. 9.5.28.8 (CK19): Schweißdrüsen(++/+++ und Myoepithel(+)

Negative Reaktion: Abb. Abb. 9.5.28.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.28.7 (CK17) und Abb. 9.5.28.9 (CK20)

9.5.29 Augenlid (*Palpebra superior*)

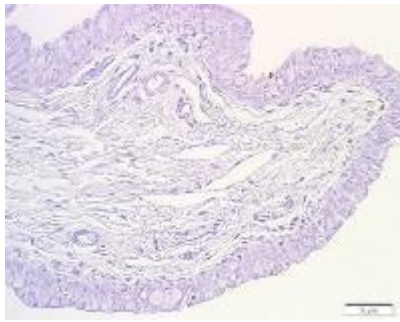


Abb. 9.5.29.1: Negativkontr.

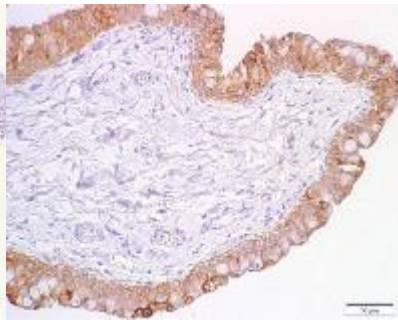


Abb. 9.5.29.2: AE1/AE3

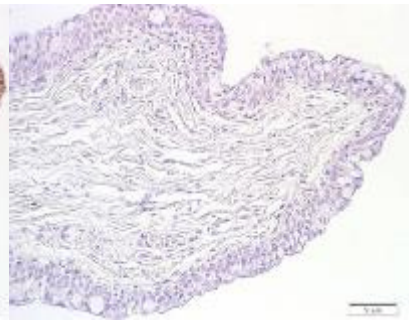


Abb. 9.5.29.3: CK 7

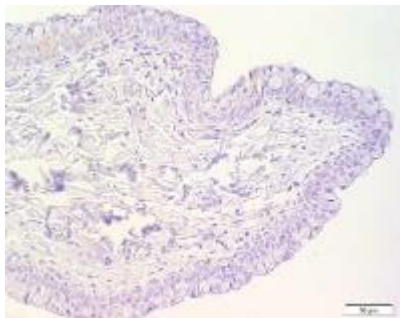


Abb. 9.5.29.4: CK 8

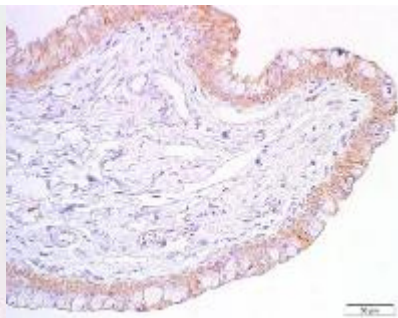


Abb. 9.5.29.5: CK 13



Abb. 9.5.29.6: CK 14

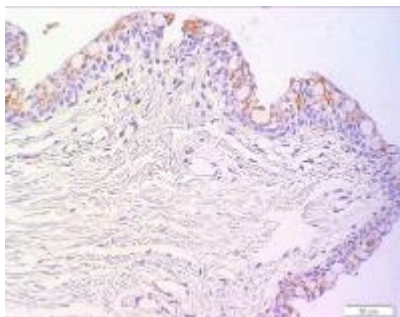


Abb. 9.5.29.7: CK 17

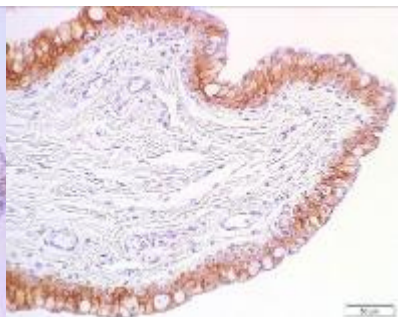


Abb. 9.5.29.8: CK 19

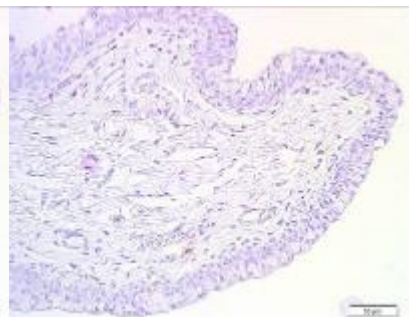


Abb. 9.5.29.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.29.1-9: Augenlid, Epithel der Conjunctiva fornicis

Positive Reaktion: Abb. 9.5.29.2 (AE1/AE3): Epithel(++);

Abb. 9.5.29.5. (CK13): Epithel(+);

Abb. 9.5.29.6 (CK14): Stratum basale des Epithels(++);

Abb. 9.5.29.7 (CK17): Stratum suprabasale des Epithels(+);

Abb. 9.5.29.8 (CK19): Epithel(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.29.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.29.3 (CK7);

Abb. 9.5.29.4 (CK8) und Abb. 9.5.29.9 (CK20)

9.5.30 Ceruminaldrüsen (*Glandulae ceruminosae*)



Abb. 9.5.30.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.30.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.30.3: CK 7

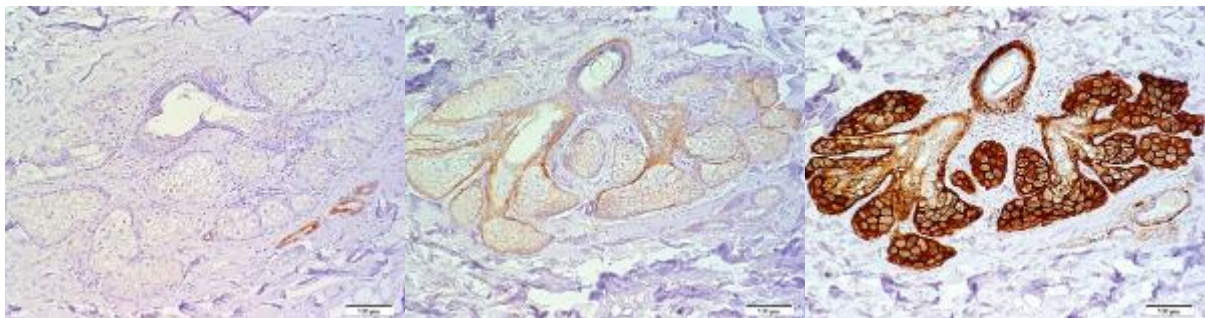


Abb. 9.5.30.4: CK 8

Abb. 9.5.30.5: CK 13

Abb. 9.5.30.6: CK 14

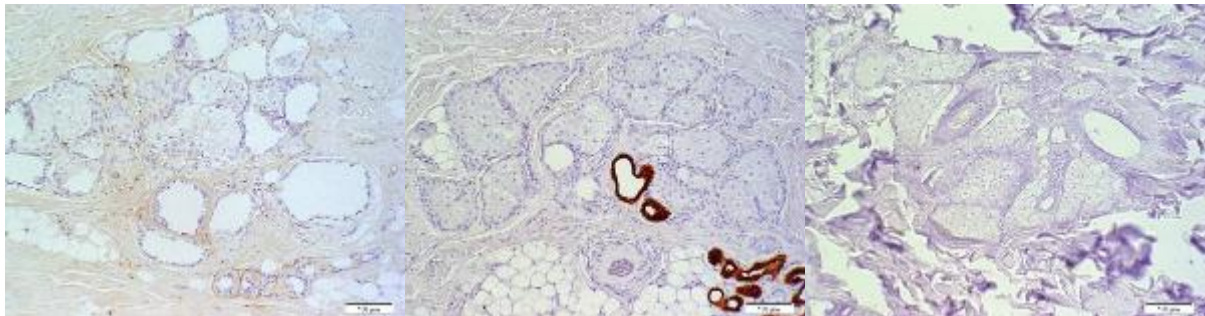


Abb. 9.5.30.7: CK 17

Abb. 9.5.30.8: CK 19

Abb. 9.5.30.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.30.1-9: Ceruminaldrüse und Nebendrüsen, Epithel und Ausführungsgang

Positive Reaktion: Abb. 9.5.30.2 (AE1/AE3): Ceruminaldrüse(+) und Ausführungsgang(++), Nebendrüsen(+++) und Myoepithel(+/+);

Abb. 9.5.30.3 (CK7): Nebendrüsen(+++);

Abb. 9.5.30.4 (CK8): Nebendrüsen(+/+);

Abb. 9.5.30.5 (CK13): Ausführungsgang der Ceruminaldrüse(+/+);

Abb. 9.5.30.6 (CK14): Ceruminaldrüse(+++) und Myoepithel der Nebendrüsen(++/+);

Abb. 9.5.30.8 (CK19): Nebendrüsen(++) und Myoepithel(+)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.30.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.30.7 (CK17) und

Abb. 9.5.30.9 (CK20)

9.5.31 Milchdrüse (*Mamma*)

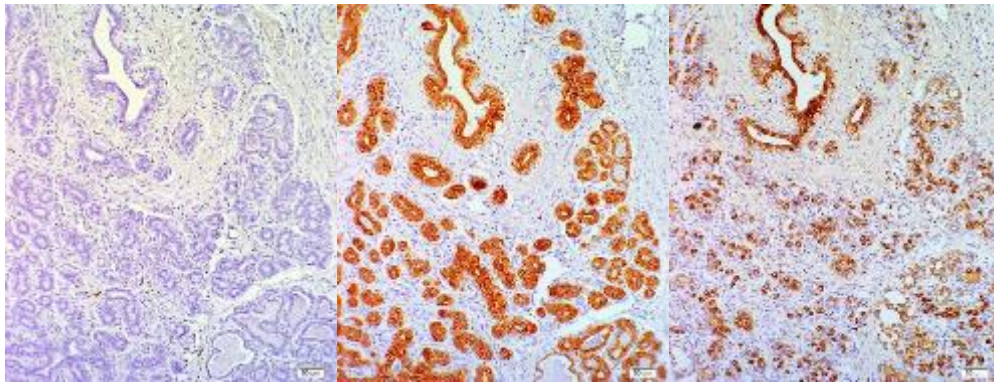


Abb. 9.5.31.1: Negativk. **Abb. 9.5.31.2:** AE1/AE3 **Abb. 9.5.31.3:** CK 7

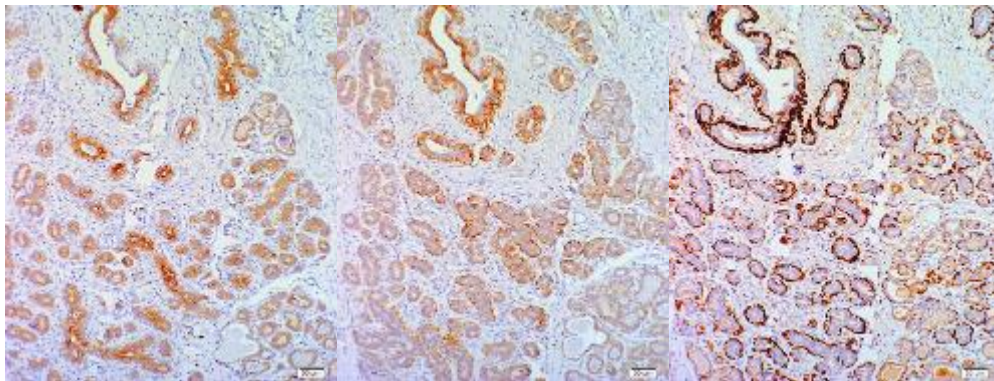


Abb. 9.5.31.4: CK 8 **Abb. 9.5.31.5:** CK 13 **Abb. 9.5.31.6:** CK 14

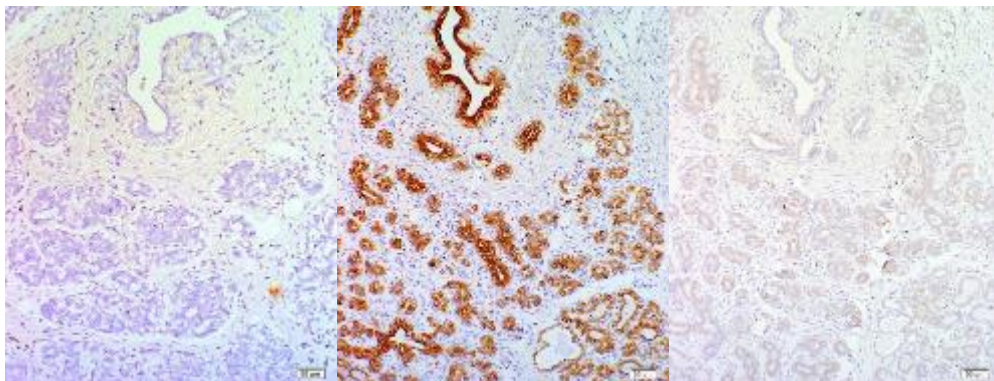


Abb. 9.5.31.7: CK 17 **Abb. 9.5.31.8:** CK 19 **Abb. 9.5.31.9:** CK 20

Legende Abb. 9.5.31.1-9: Milchdrüse, Epithel und Ausführungsgänge

Positive Reaktion: Abb. 9.5.31.2 (AE1/AE3): Drüsenepithel(++/+++) und Myoepithel(+), Ausführungsgangepithel(+++) und Basalzellen(+);

Abb. 9.5.31.3 (CK7): Drüsenepithel(++) und Ausführungsgangepithel(++/+++);

Abb. 9.5.31.4 (CK8): Drüsenepithel(+) und Ausführungsgangepithel(+);

Abb. 9.5.31.5 (CK13): Myoepithel(+), Ausführungsgangepithel(+) und Basalzellen(++);

Abb. 9.5.31.6 (CK14): Myoepithel(++) und Basalzellen(+++);

Abb. 9.5.31.8 (CK19): Drüsenepithel(+++) und Ausführungsgangepithel(+++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.31.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.31.7 (CK17) und Abb. 9.5.31.9 (CK20)

9.5.32 Thymus

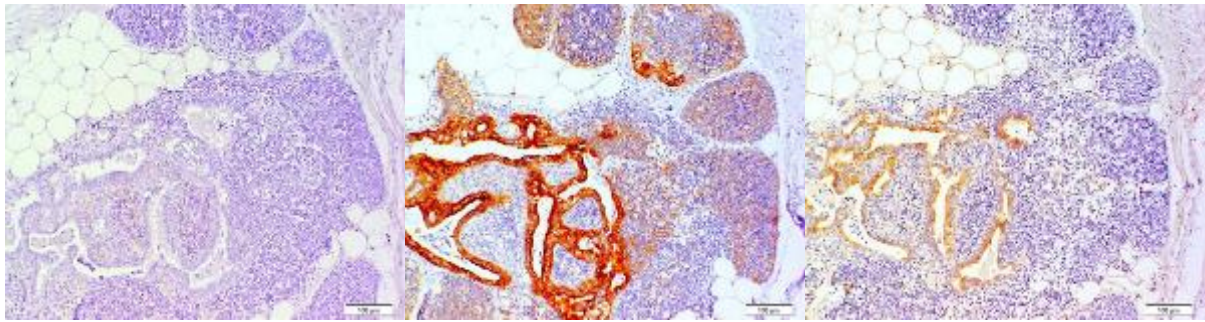


Abb. 9.5.32.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.32.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.32.3: CK 7

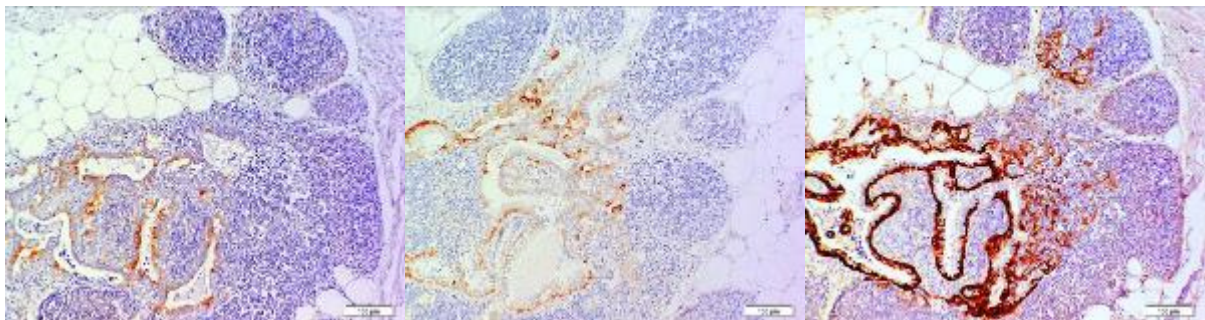


Abb. 9.5.32.4: CK 8

Abb. 9.5.32.5: CK 13

Abb. 9.5.32.6: CK 14

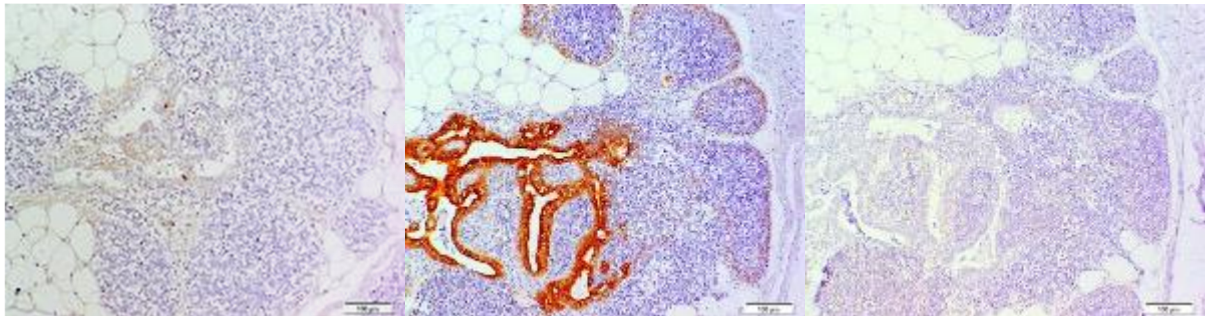


Abb. 9.5.32.7: CK 17

Abb. 9.5.32.8: CK 19

Abb. 9.5.32.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.32.1-9: Thymus, Parenchym und Ductus thoracicus

Positive Reaktion: Abb. 9.5.32.2 (AE1/AE3): kortikale(+) und medulläre(+) Epithelzellen, Hassall Körperchen(++/+++), sowie Ausführungsgangepithel(+/+);

Abb. 9.5.32.3 (CK7): lumenales Ausführungsgangepithel(+);

Abb. 9.5.32.4 (CK8): kortikale Epithelzellen(+), sowie lumenales Ausführungsgangepithel(+);

Abb. 9.5.32.5 (CK13): Hassall Körperchen(+), sowie basales Ausführungsgangepithel(+);

Abb. 9.5.32.6 (CK14): medulläre Epithelzellen(+++), Hassall Körperchen(++/+++), sowie basales Ausführungsgangepithel(++/+++);

Abb. 9.5.32.8 (CK19): kortikale(+) und medulläre(+) Epithelzellen, Hassall Körperchen(++), sowie lumenales(+++) und basales(++/++) Ausführungsgangepithel

Negative Reaktion: Abb. 9.5.32.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.32.7 (CK17) und

Abb. 9.5.32.9 (CK20)

9.5.33 Milz (*Lien*)

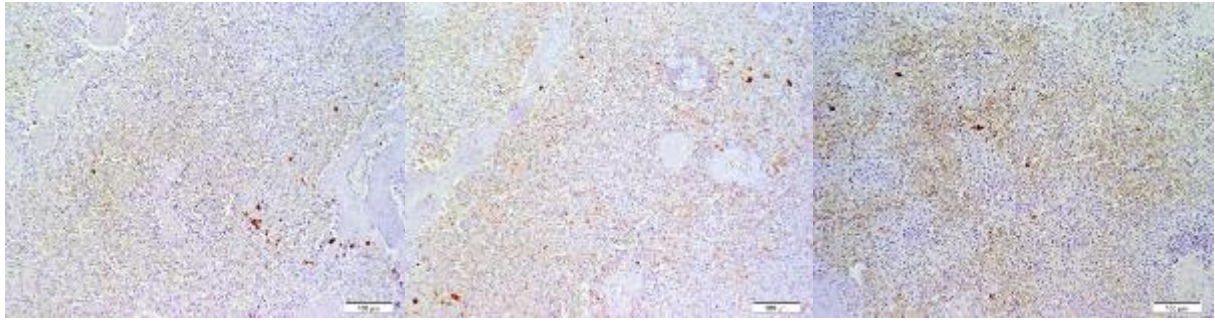


Abb. 9.5.33.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.33.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.33.3: CK 7

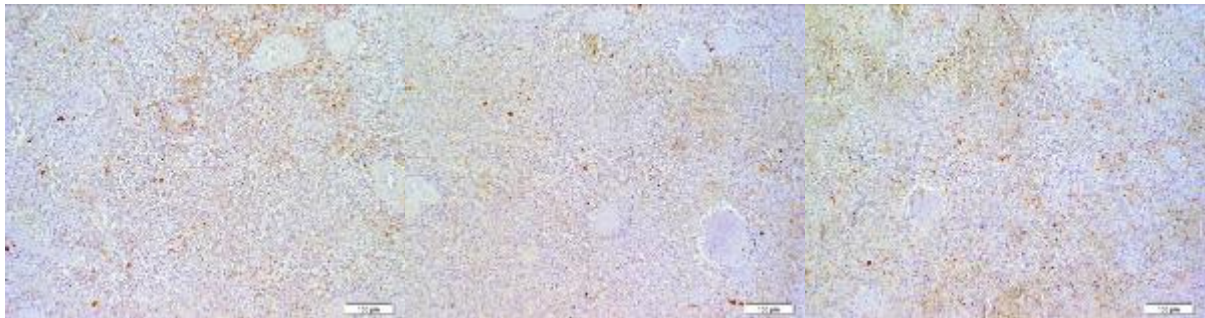


Abb. 9.5.33.4: CK 8

Abb. 9.5.33.5: CK 13

Abb. 9.5.33.6: CK 14

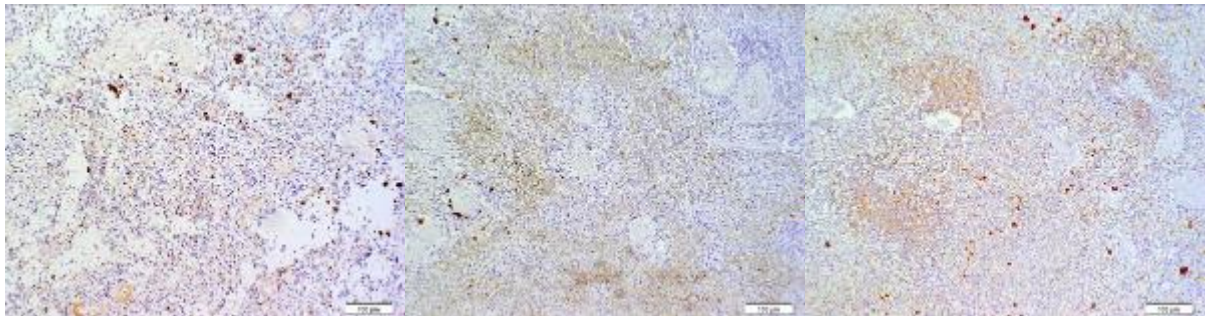


Abb. 9.5.33.7: CK 17

Abb. 9.5.33.8: CK 19

Abb. 9.5.33.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.33.1-9: Milz, Parenchym

Positive Reaktion: keine

Negative Reaktion: Abb. 9.5.33.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.33.2 (AE1/AE3);

Abb. 9.5.33.3 (CK7);

Abb. 9.5.33.4 (CK8);

Abb. 9.5.33.5 (CK13);

Abb. 9.5.33.6 (CK14);

Abb. 9.5.33.7 (CK17);

Abb. 9.5.33.8 (CK19) und

Abb. 9.5.33.9 (CK20)

9.5.34 Gaumenmandel (*Tonsilla palatina*)



Abb. 9.5.34.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.34.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.34.3: CK 7

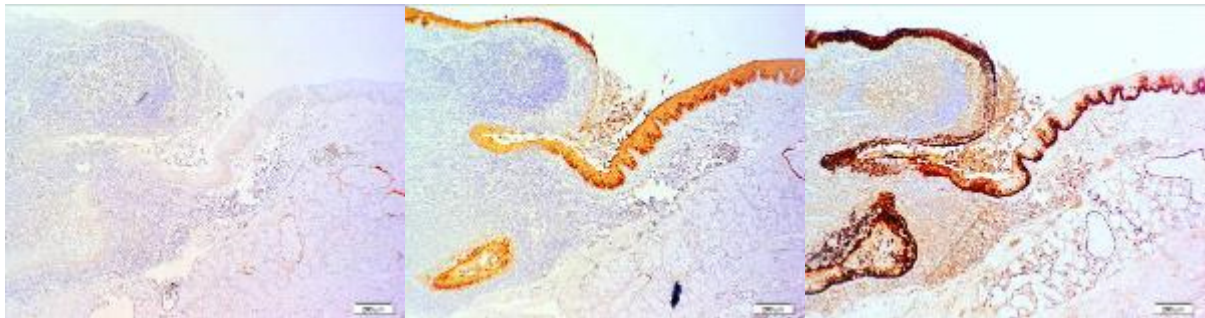


Abb. 9.5.34.4: CK 8

Abb. 9.5.34.5: CK 13

Abb. 9.5.34.6: CK 14

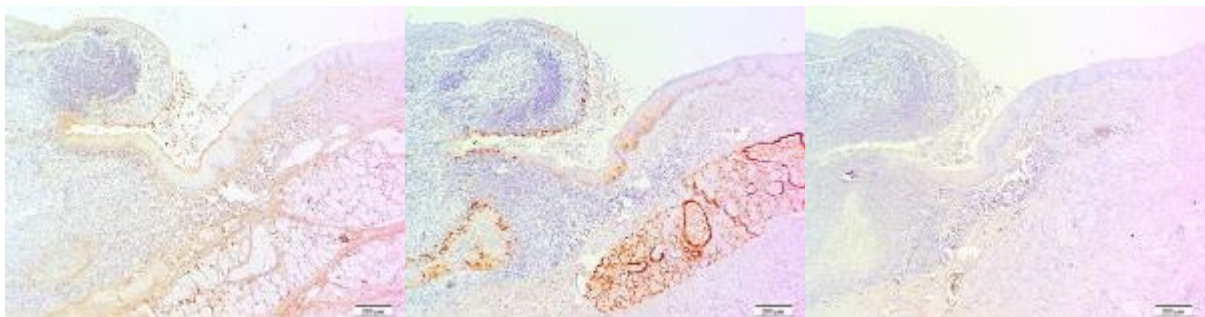


Abb. 9.5.34.7: CK 17

Abb. 9.5.34.8: CK 19

Abb. 9.5.34.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.34.1-9: Gaumenmandel, unverhorntes Plattenepithel, lymphatisches Gewebe, sowie gemischte Speicheldrüse

Positive Reaktion: Abb. 9.5.34.2 (AE1/AE3): Plattenepithel(+--+), seröse Drüsen(+) und Myoepithel(+), sowie lumbales(++) und basales(+) Drüsenausführungsgangepithel; Abb. 9.5.34.3 (CK 7): seröse Drüsen(+/+), sowie lumbales Drüsenausführungsgangepithel(++); Abb. 9.5.34.4 (CK 8): seröse Drüsen(+), sowie lumbales Drüsenausführungsgangepithel(+); Abb. 9.5.34.5 (CK 13): Plattenepithel(+), sowie lumbales(+) und basales(+) Drüsenausführungsgangepithel; Abb. 9.5.34.6 (CK 14): Stratum basale des Plattenepithels(+++), Myoepithel(++), sowie basales Drüsenausführungsgangepithel(++); Abb. 9.5.34.7 (CK 17): Stratum intermedium des Übergangsepithels (+); Abb. 9.5.34.8 (CK19): Plattenepithel(-/+), seröse Drüsen(++) und Myoepithel(+), sowie lumbales(+++) und basales(+) Drüsenausführungsgangepithel, muköse Drüsen(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.34.1 (Negativkontrolle) und Abb. 9.5.34.9 (CK20)

9.5.35 Hirnanhangsdrüse (*Glandula pituitaria*)



Abb. 9.5.35.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.35.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.35.3: CK 7

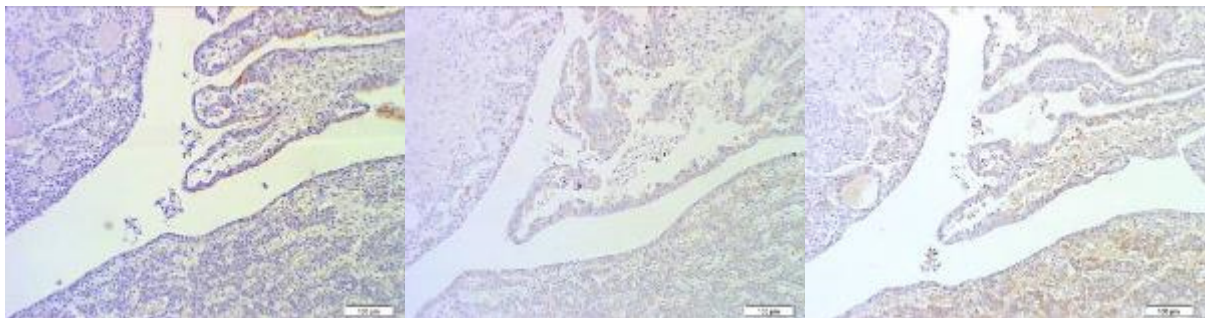


Abb. 9.5.35.4: CK 8

Abb. 9.5.35.5: CK 13

Abb. 9.5.35.6: CK 14

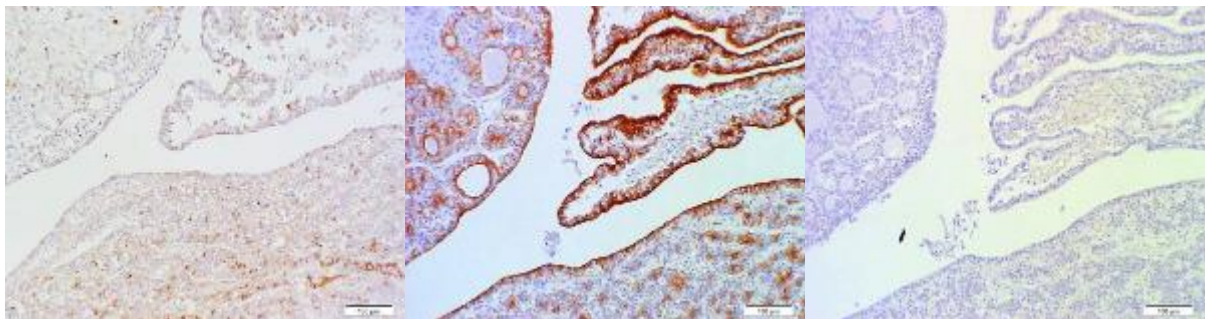


Abb. 9.5.35.7: CK 17

Abb. 9.5.35.8: CK 19

Abb. 9.5.35.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.35.1-9: Hirnanhangsdrüse, Parenchym der Adenohypophyse

Positive Reaktion: Abb. 9.5.35.2 (AE1/AE3): Pars intermedia(+++), Kolloidzystenwand(+++), Pars tuberalis(+++) und Sternzellen(++);

Abb. 9.5.35.3 (CK 7): Pars intermedia(+), Kolloidzystenwand(+) und Pars tuberalis(+);

Abb. 9.5.35.4 (CK 8): Pars intermedia(+), Kolloidzystenwand(+) und Pars tuberalis(+);

Abb. 9.5.35.8 (CK 19): Pars intermedia(+++), Kolloidzystenwand(+++), Pars tuberalis(+++) und Sternzellen(++/+++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.35.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.35.5 (CK13);

Abb. 9.5.35.6 (CK14); Abb. 9.5.35.7 (CK17) und Abb. 9.5.33.9 (CK20)

9.5.36 Nebenniere (*Glandula adrenalis*)

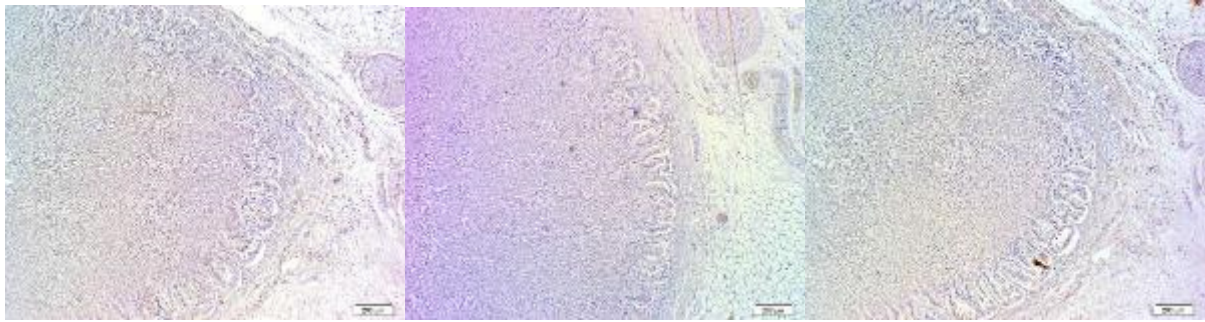


Abb. 9.5.36.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.36.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.36.3: CK 7

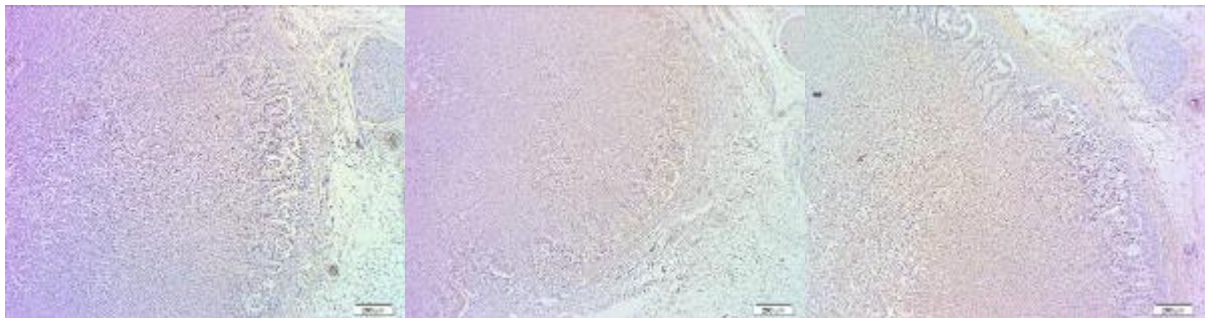


Abb. 9.5.36.4: CK 8

Abb. 9.5.36.5: CK 13

Abb. 9.5.36.6: CK 14

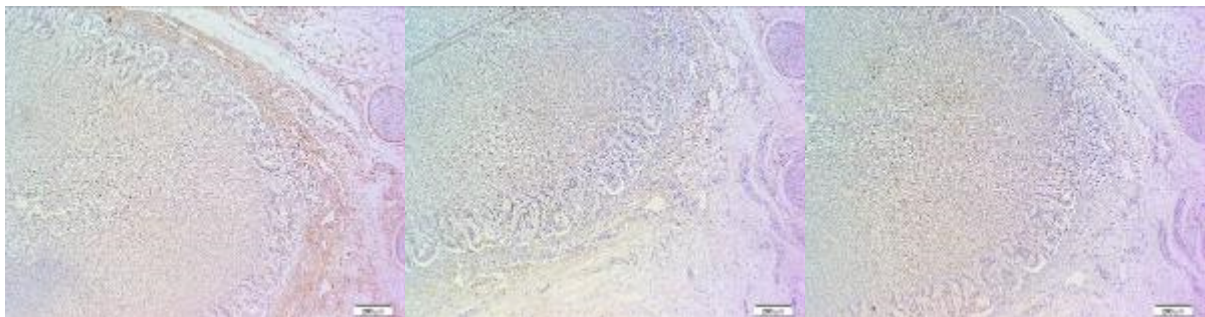


Abb. 9.5.36.7: CK 17

Abb. 9.5.36.8: CK 19

Abb. 9.5.36.9: CK 20

Legende Abb. 9.4.36.1-9: Nebenniere, Rinde, Mark und Kapsel

Positive Reaktion: keine

Negative Reaktion: Abb. 9.5.36.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.36.2 (AE1/AE3);

Abb. 9.5.36.3 (CK7);

Abb. 9.5.36.4 (CK8);

Abb. 9.5.36.5 (CK13);

Abb. 9.5.36.6 (CK14);

Abb. 9.5.36.7 (CK17);

Abb. 9.5.36.8 (CK19) und

Abb. 9.5.36.9 (CK20)

9.5.37 Schilddrüse (*Glandula thyroidea*)

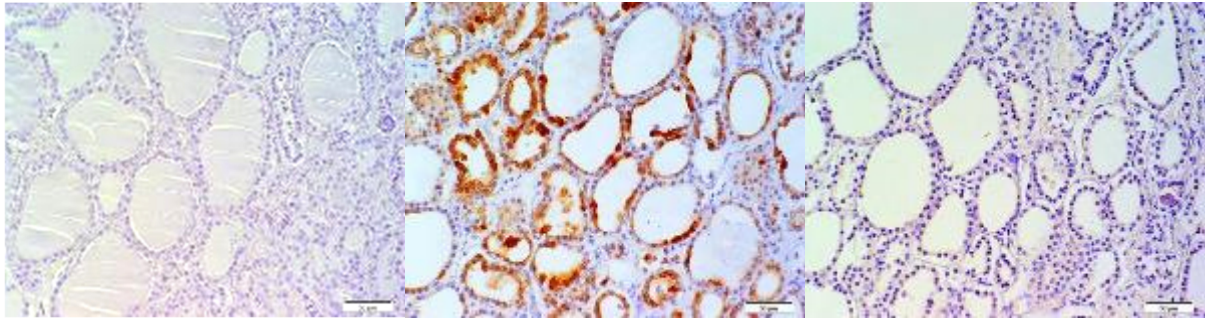


Abb. 9.5.37.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.37.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.37.3: CK 7

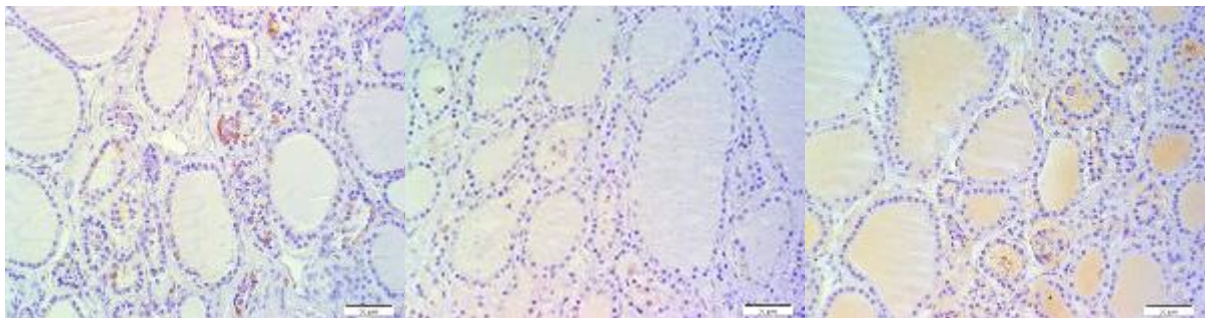


Abb. 9.5.37.4: CK 8

Abb. 9.5.37.5: CK 13

Abb. 9.5.37.6: CK 14

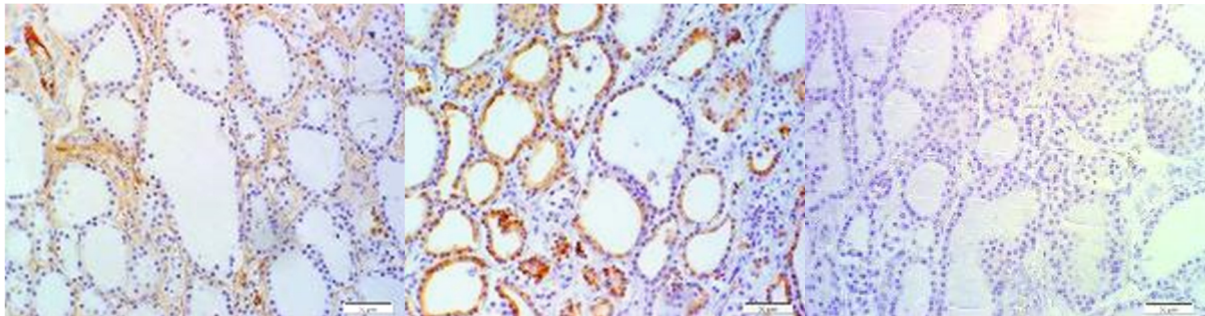


Abb. 9.5.37.7: CK 17

Abb. 9.5.37.8: CK 19

Abb. 9.5.37.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.37.1-9: Schilddrüse, Parenchym mit Follikeln

Positive Reaktion:

Abb. 9.5.37.2 (AE1/AE3): Follikelepithelzellen (alle Funktionszustände)(+);

Abb. 9.5.37.4 (CK 8): Follikelepithelzellen (alle Funktionszustände)(-/+);

Abb. 9.5.37.8 (CK 19): Follikelepithelzellen (alle Funktionszustände)(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.37.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.37.3 (CK7);

Abb. 9.5.37.5 (CK13); Abb. 9.5.37.6 (CK14);

Abb. 9.5.37.7 (CK17) starkes „Hintergrundrauschen“ und Abb. 9.5.37.9 (CK20)

9.5.38 Nebenschilddrüse (*Glandula parathyroidea*)

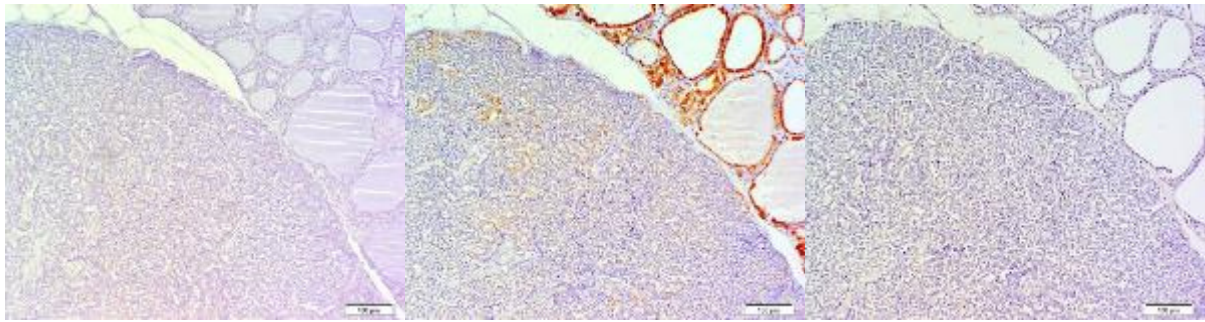


Abb. 9.5.38.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.38.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.38.3: CK 7

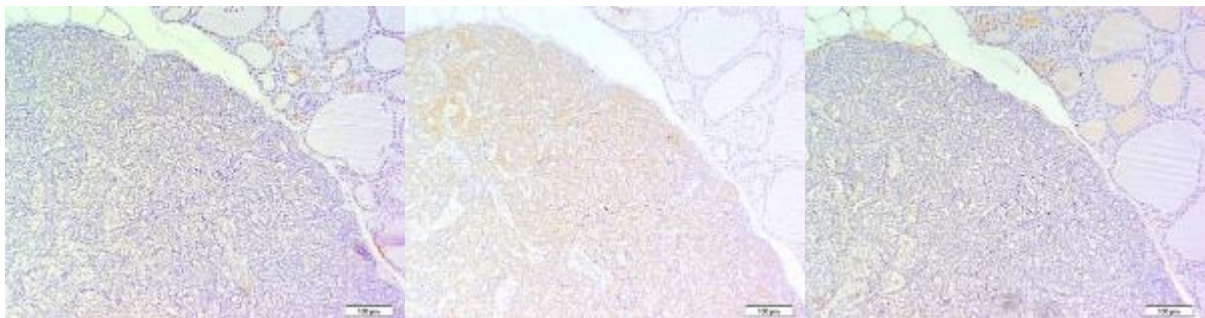


Abb. 9.5.38.4: CK 8

Abb. 9.5.38.5: CK 13

Abb. 9.5.38.6: CK 14

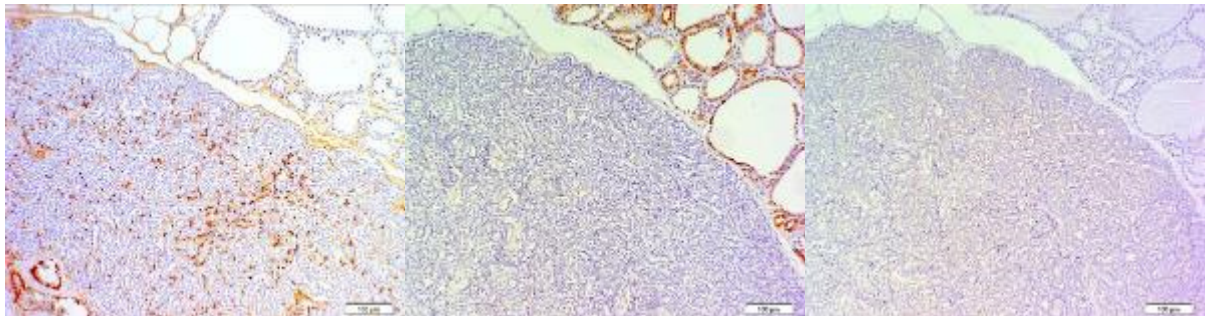


Abb. 9.5.38.7: CK 17

Abb. 9.5.38.8: CK 19

Abb. 9.5.38.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.38.1-9: Parenchym, sowie Teile der Schilddrüse

Positive Reaktion: Abb. 9.5.38.7 (CK 17): Myofibroblasten-ähnliche Zellpopulation(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.38.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.38.2 (AE1/AE3);

Abb. 9.5.38.3 (CK7);

Abb. 9.5.38.4 (CK8);

Abb. 9.5.38.5 (CK13);

Abb. 9.5.38.6 (CK14);

Abb. 9.5.38.8 (CK19) und

Abb. 9.5.38.9 (CK20)

9.5.39 Meningothel

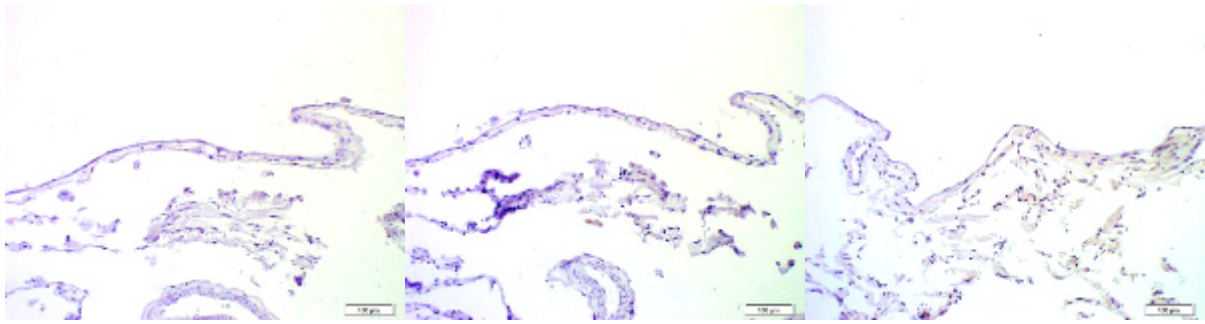


Abb. 9.5.39.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.39.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.39.3: CK 7

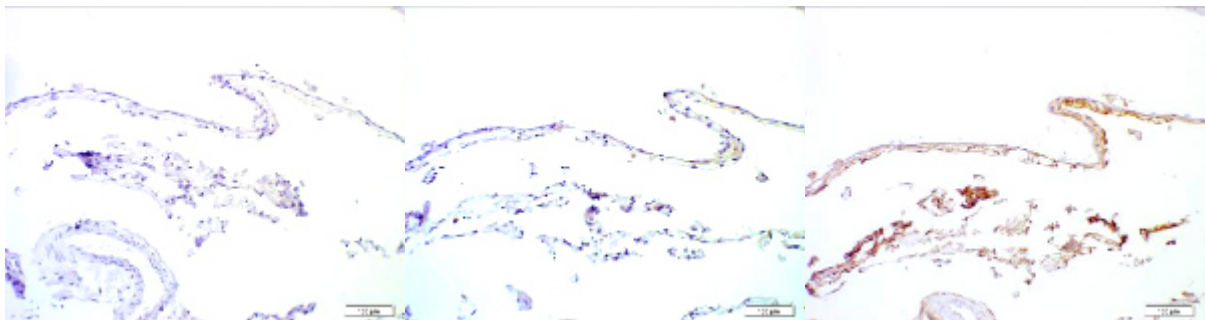


Abb. 9.5.39.4: CK 8

Abb. 9.5.39.5: CK 13

Abb. 9.5.39.6: CK 14

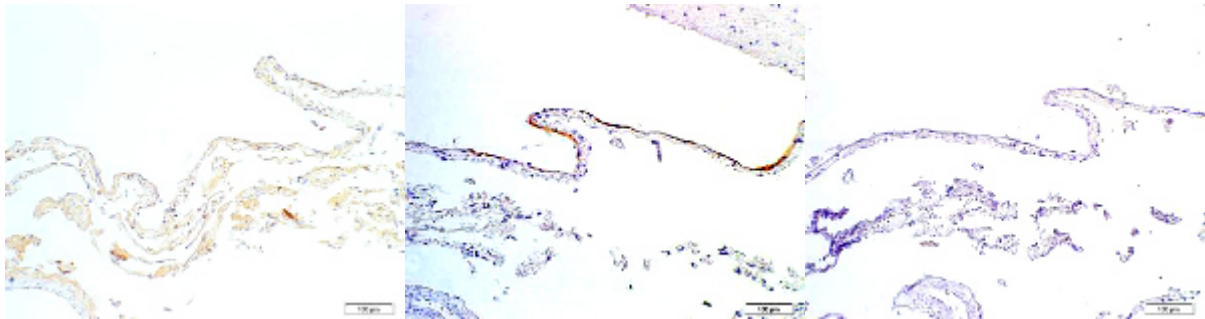


Abb. 9.5.39.7: CK 17

Abb. 9.5.39.8: CK 19

Abb. 9.5.39.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.39.1-9: Meningothel, die obere von Arachnoidalzellen gebildete Deckschicht der Arachnoidea

Positive Reaktion: Abb. 9.5.39.8 (CK 19): Deckzellen(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.39.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.39.2 (AE1/AE3);

Abb. 9.5.39.3 (CK7);

Abb. 9.5.39.4 (CK8);

Abb. 9.5.39.5 (CK13);

Abb. 9.5.39.6 (CK14) starkes „Hintergrundrauschen“;

Abb. 9.5.39.7 (CK17) und

Abb. 9.5.39.9 (CK20)

9.5.40 *Plexus choroideus/ Ependym*

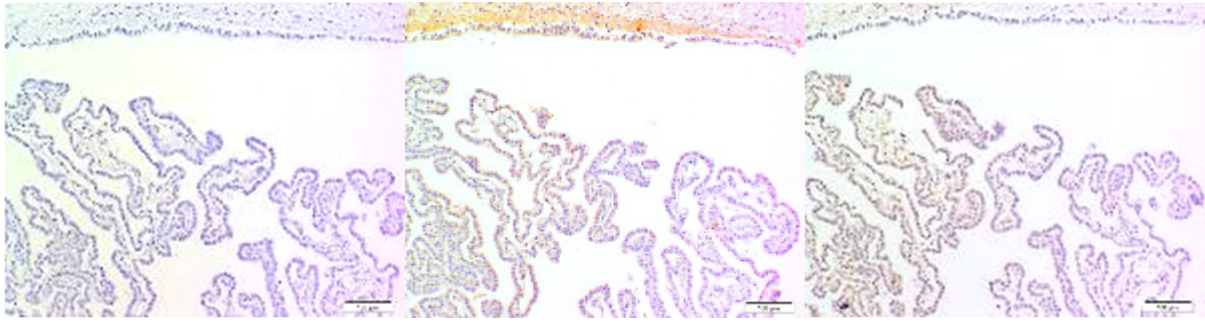


Abb. 9.5.40.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.40.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.40.3: CK 7

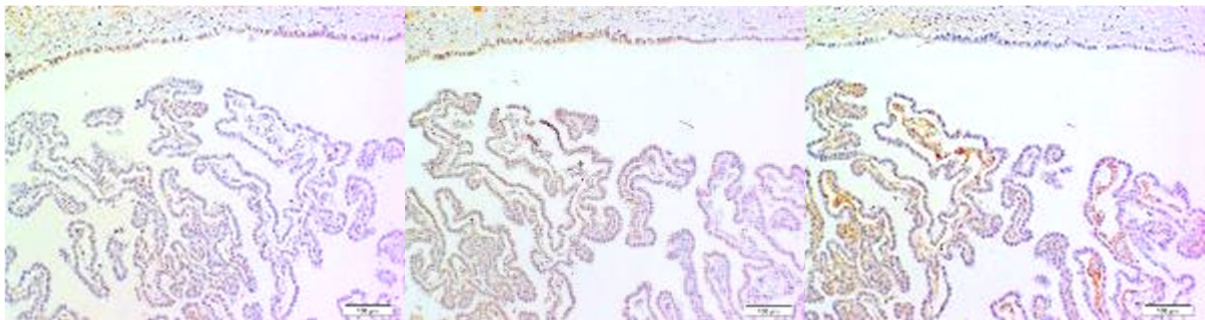


Abb. 9.5.40.4: CK 8

Abb. 9.5.40.5: CK 13

Abb. 9.5.40.6: CK 14

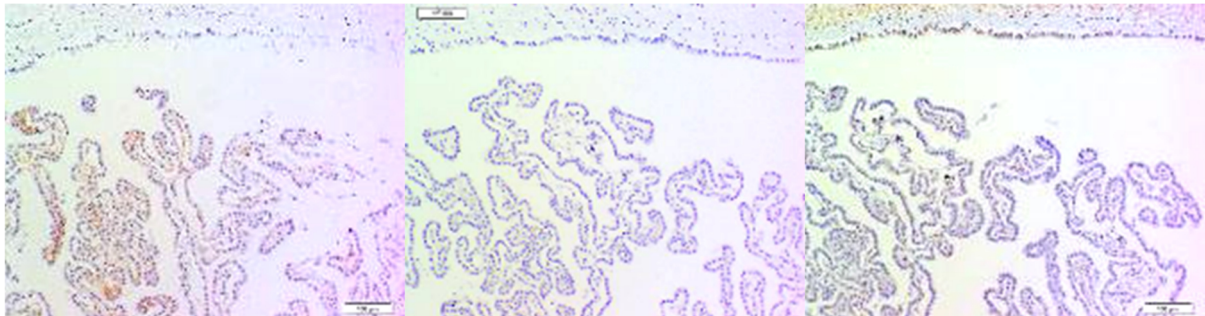


Abb. 9.5.40.7: CK 17

Abb. 9.5.40.8: CK 19

Abb. 9.5.40.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.40.1-9: im oberen Bildteil: Ependym, im unteren Bildteil: Falten des Plexus choroideus.

Positive Reaktion: keine, jedoch teilweise (Abb. 10.5.40.3, 10.5.40.5 – 10.5.40.7) mittelgradig falsch positive Reaktion und starkes „Hintergrundrauschen“

Negative Reaktion: Abb. 9.5.40.1 (Negativkontrolle); Abb. 9.5.40.2 (AE1/AE3); Abb. 9.5.40.3 (CK7); Abb. 9.5.40.4 (CK8); Abb. 9.5.40.5 (CK13); Abb. 9.5.40.6 (CK14); Abb. 9.5.40.7 (CK17); Abb. 9.5.40.8 (CK19) und Abb. 9.5.40.9 (CK20)

9.5.41 Serosa

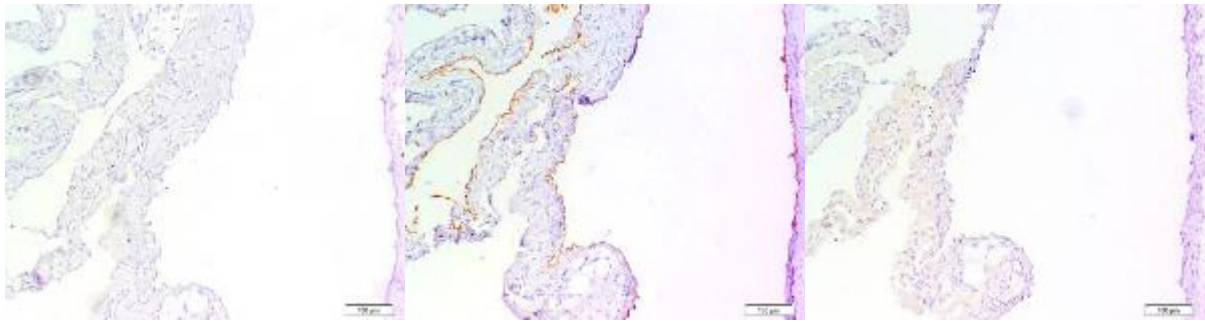


Abb. 9.5.41.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.41.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.41.3: CK 7

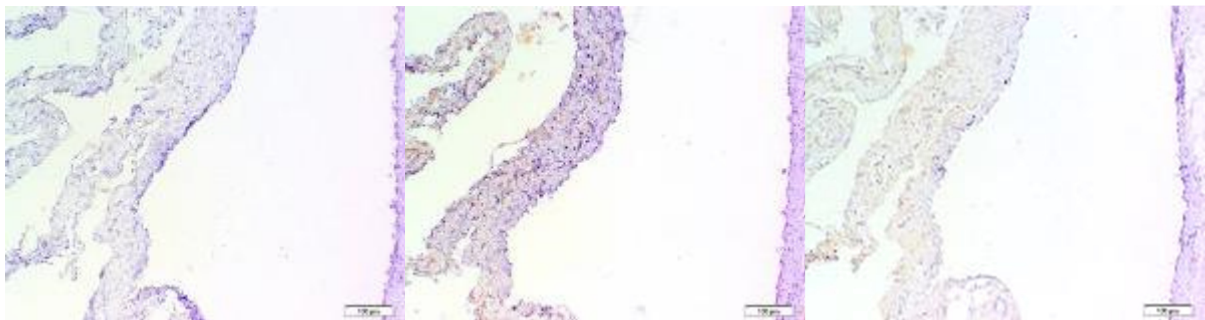


Abb. 9.5.41.4: CK 8

Abb. 9.5.41.5: CK 13

Abb. 9.5.41.6: CK 14

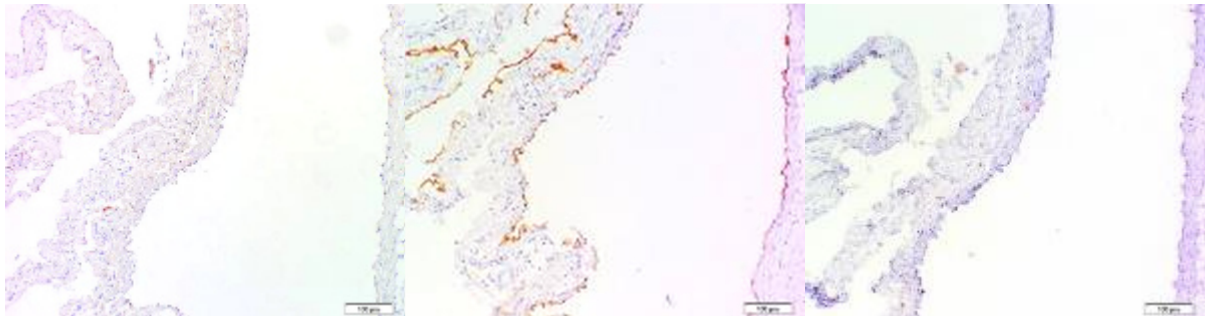


Abb. 9.5.41.7: CK 17

Abb. 9.5.41.8: CK 19

Abb. 9.5.41.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.41.1-9: Serosa, Mesothel Zwerchfell

Positive Reaktion: Abb. 9.5.41.2 (AE1/AE3): Mesothelzellen(++);

Abb. 9.5.41.8 (CK 19): Mesothelzellen(++)

Negative Reaktion: Abb. 9.5.41.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.41.3 (CK7);

Abb. 9.5.41.4 (CK8);

Abb. 9.5.41.5 (CK13);

Abb. 9.5.41.6 (CK14);

Abb. 9.5.41.7 (CK17) und

Abb. 9.5.41.9 (CK20)

9.5.42 Synovialmembran des Kniegelenkes (*Membrana synovialis genu*)

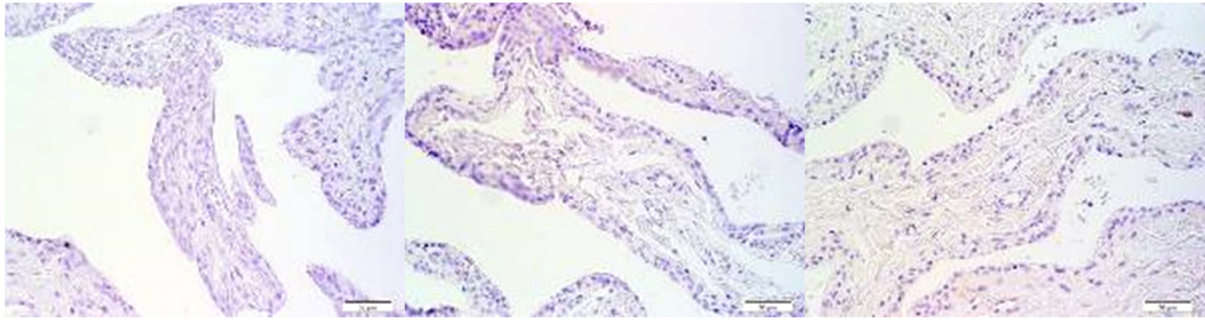


Abb. 9.5.42.1: Negativkontr.

Abb. 9.5.42.2: AE1/AE3

Abb. 9.5.42.3: CK 7

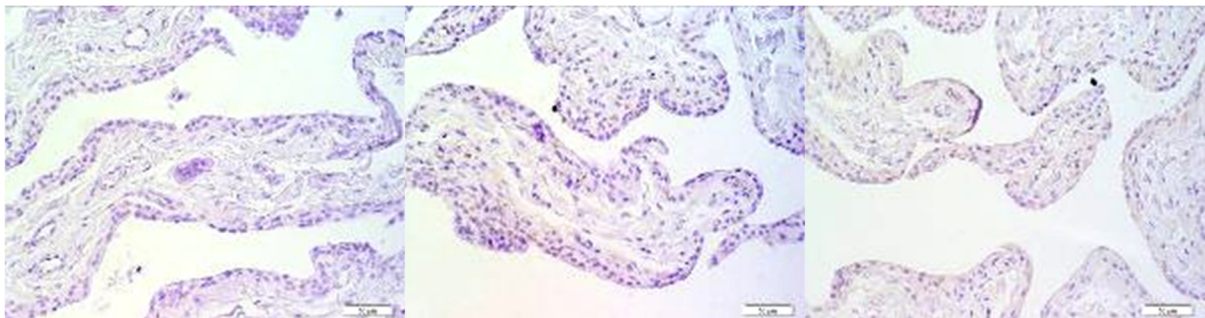


Abb. 9.5.42.4: CK 8

Abb. 9.5.42.5: CK 13

Abb. 9.5.42.6: CK 14

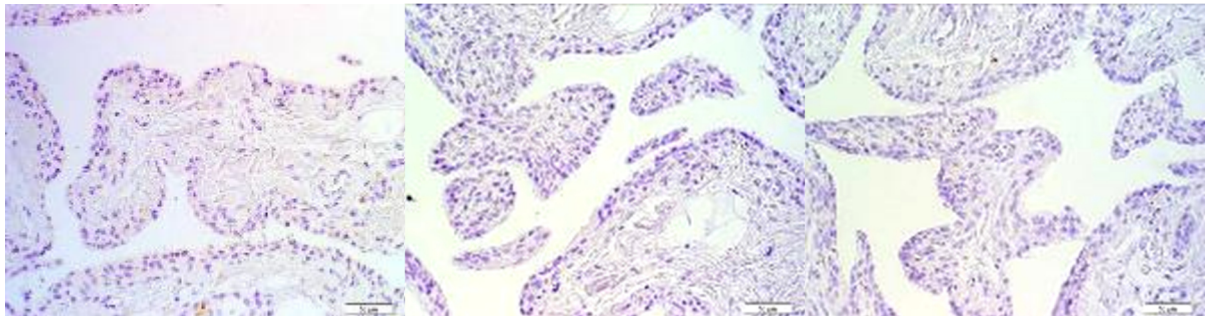


Abb. 9.5.42.7: CK 17

Abb. 9.5.42.8: CK 19

Abb. 9.5.42.9: CK 20

Legende Abb. 9.5.42.1-9: Synovialmembran mit Synoviozyten Typ A und B

Positive Reaktion: keine

Negative Reaktion: Abb. 9.5.42.1 (Negativkontrolle);

Abb. 9.5.42.2 (AE1/AE3);

Abb. 9.5.42.3 (CK7);

Abb. 9.5.42.4 (CK8);

Abb. 9.5.42.5 (CK13);

Abb. 9.5.42.6 (CK14);

Abb. 9.5.42.7 (CK17);

Abb. 9.5.42.8 (CK19) und

Abb. 9.5.42.9 (CK20)

9.6 Diagramme

9.6.1 Färbeintensität der einzelnen Individuen, getrennt nach Markern

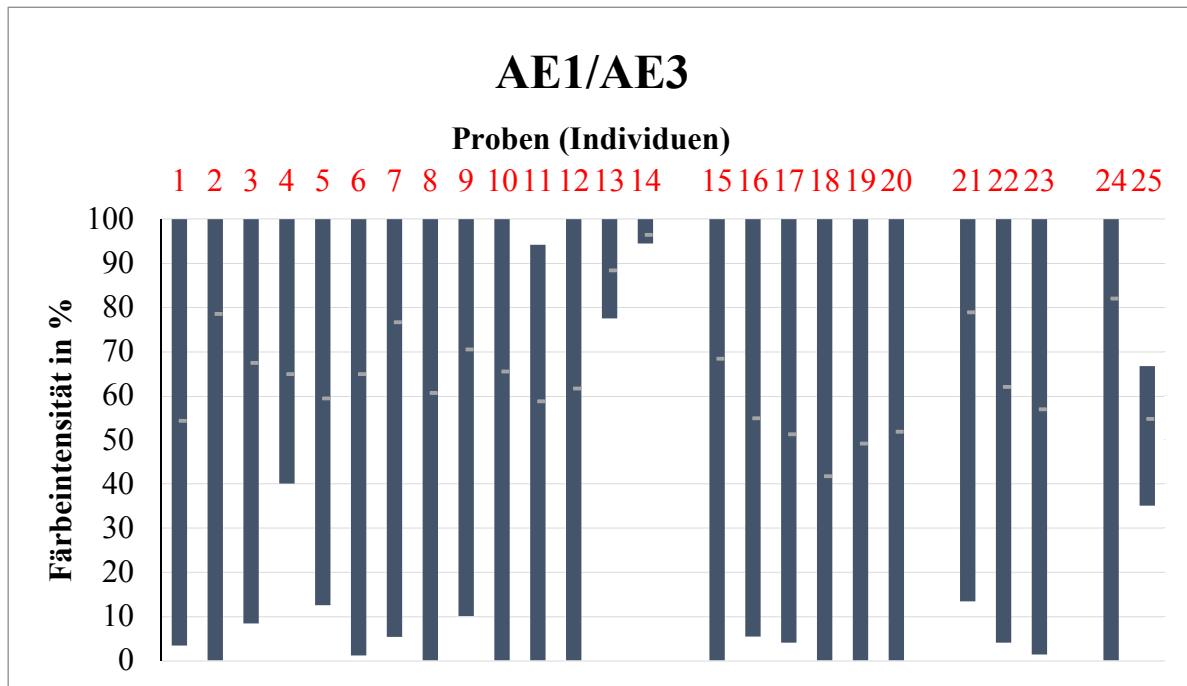


Abb. 9.6.1.1: Färbeintensität Einzelindividuen Marker AE1/AE3

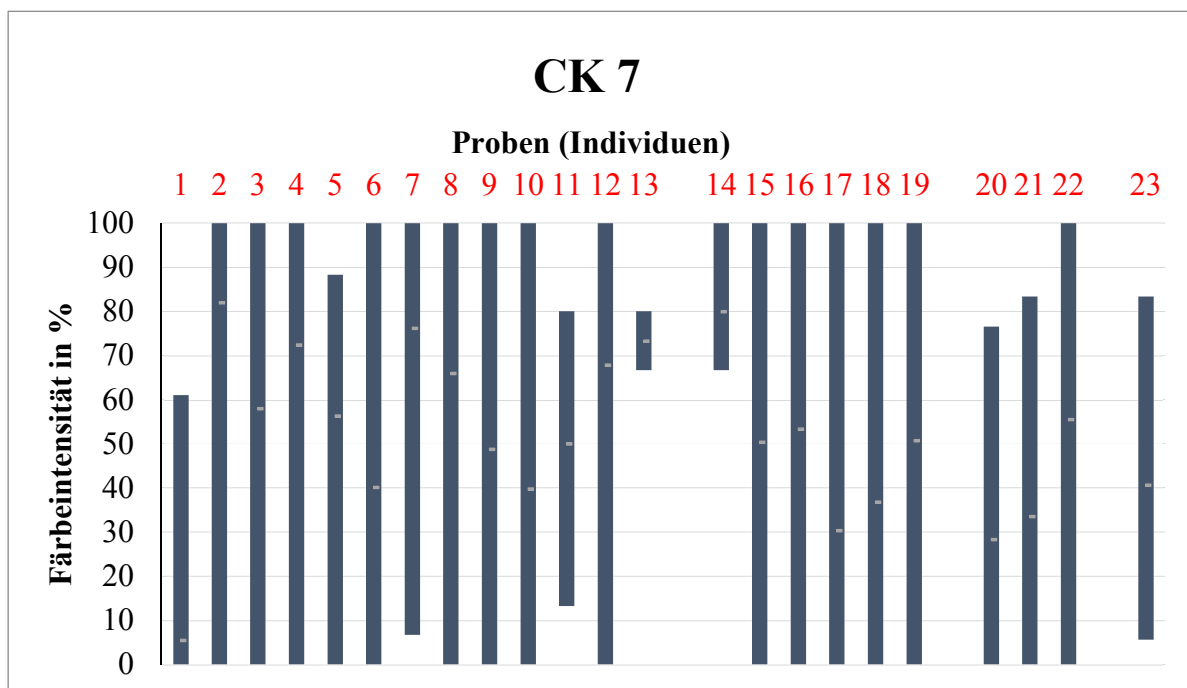


Abb. 9.6.1.2: Färbeintensität Einzelindividuen Marker gegen CK 7 (OV-TL 12/30)

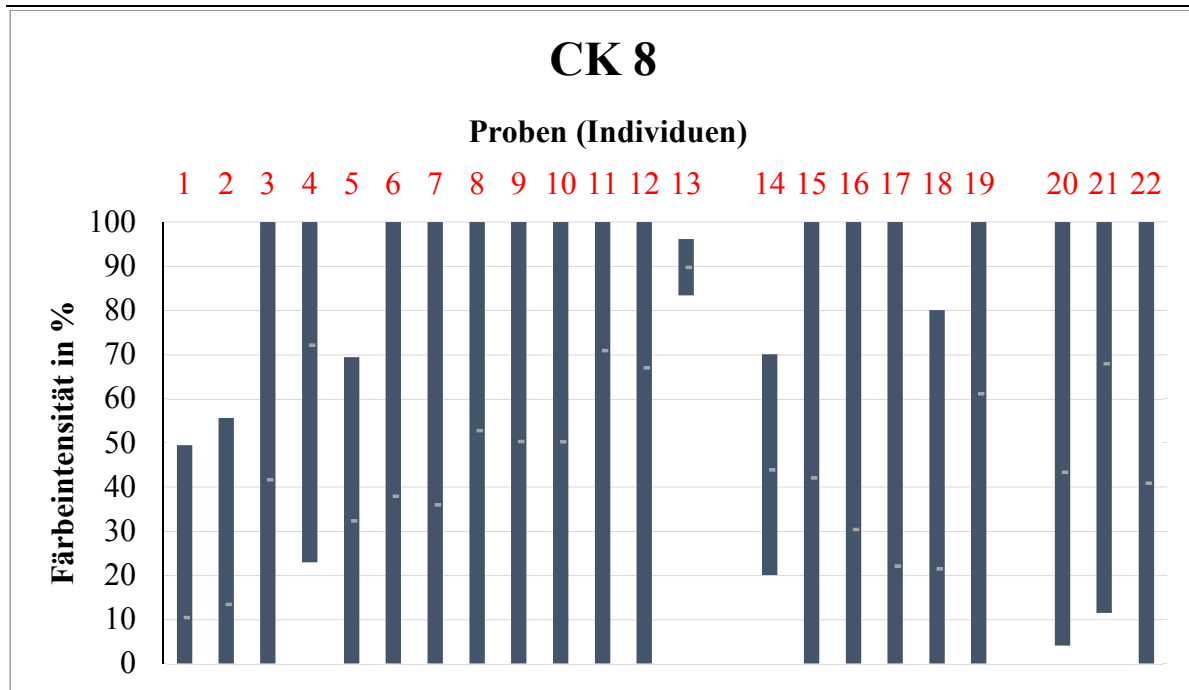


Abb. 9.6.1.3: Färbeintensität Einzelindividuen Marker gegen CK 8 (NCL-CK8-TS1)

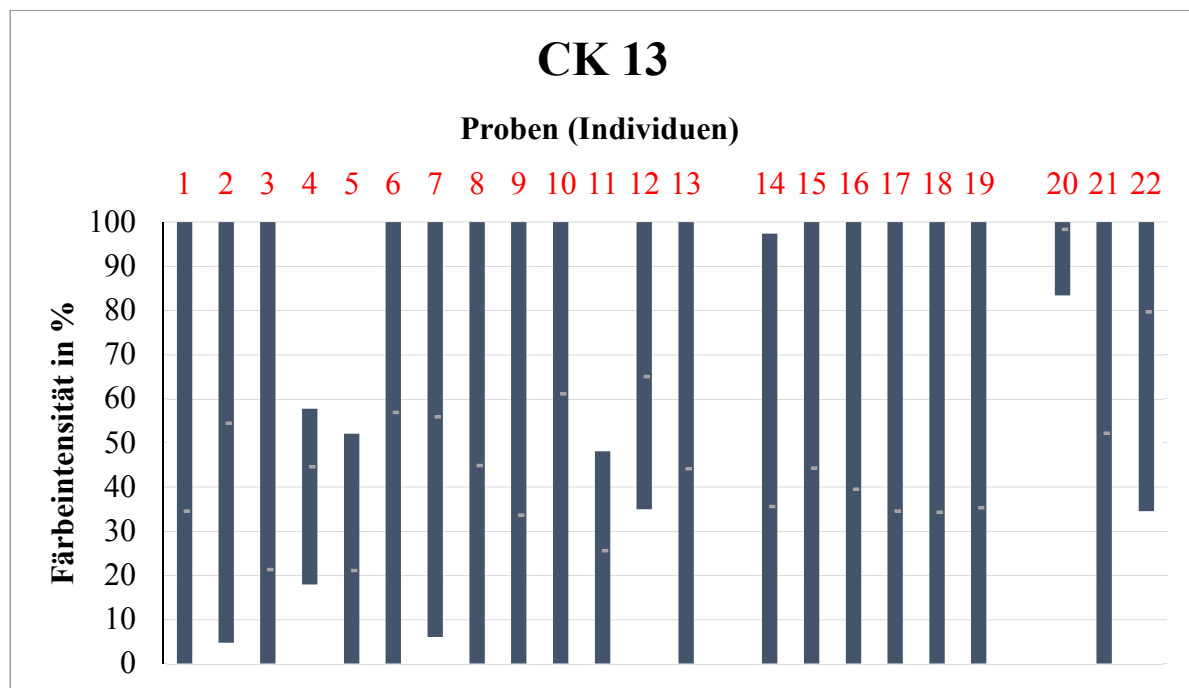


Abb. 9.5.1.4: Färbeintensität Einzelindividuen Marker gegen CK 13 (AE 8)

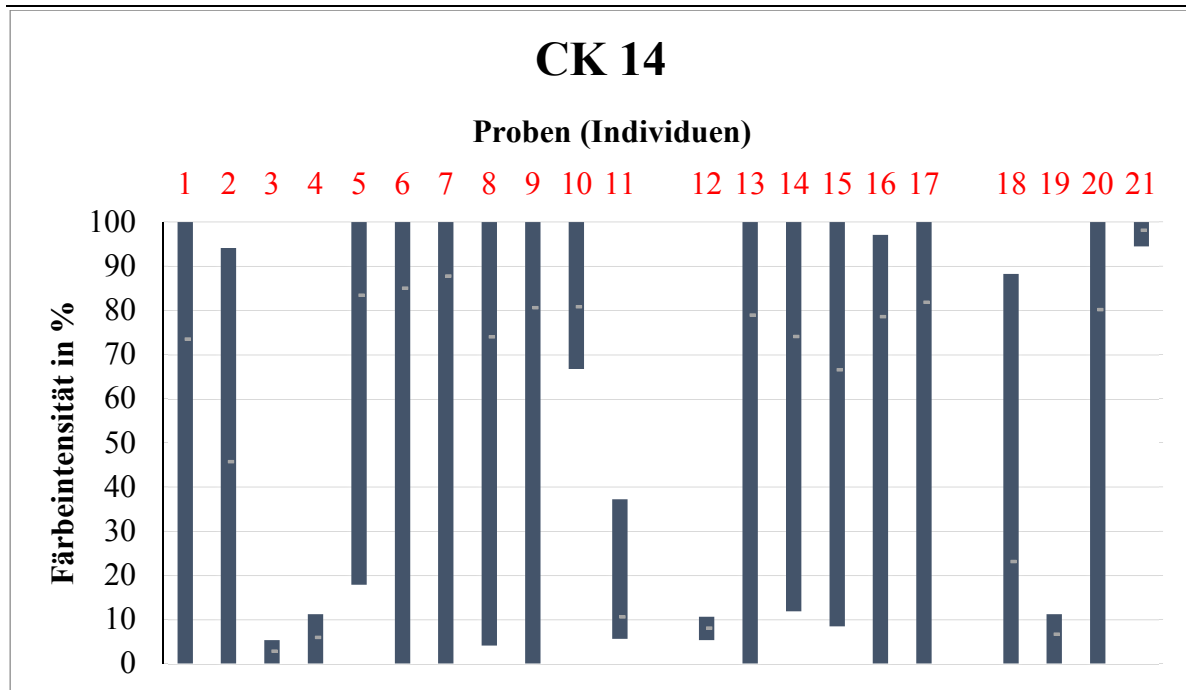


Abb. 9.6.1.5: Färbeintensität Einzelindividuen Marker gegen CK 14 (NCL-LL002)

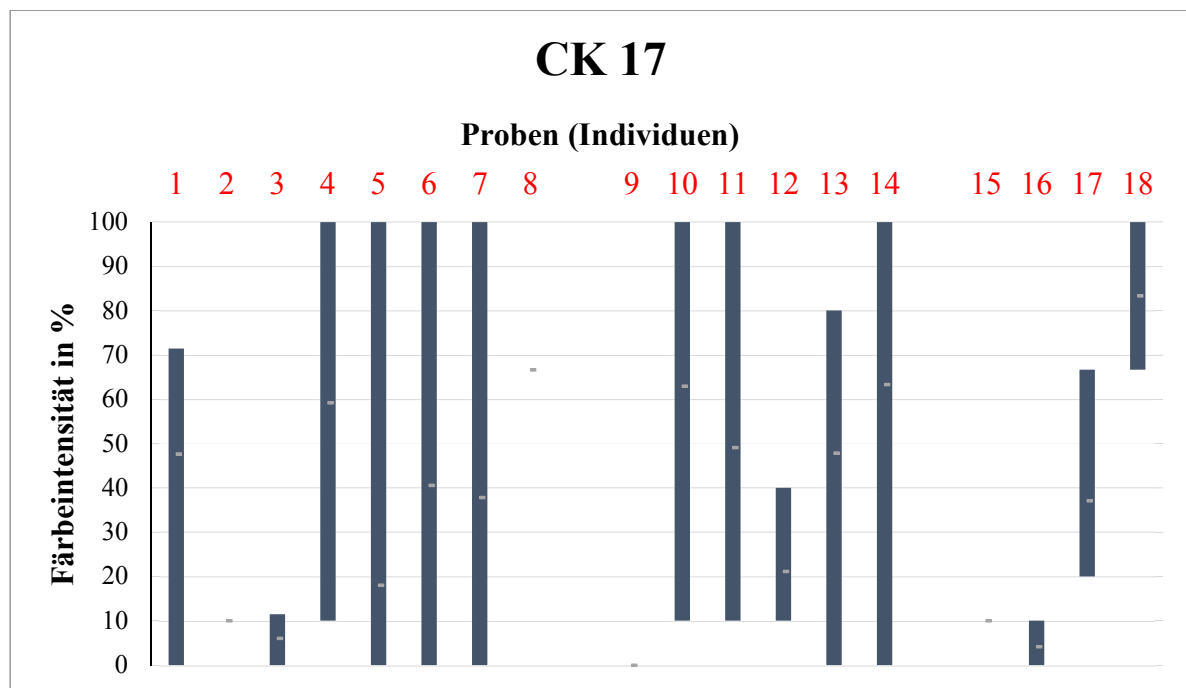


Abb. 9.6.1.6: Färbeintensität Einzelindividuen Marker gegen CK 17 (E3)

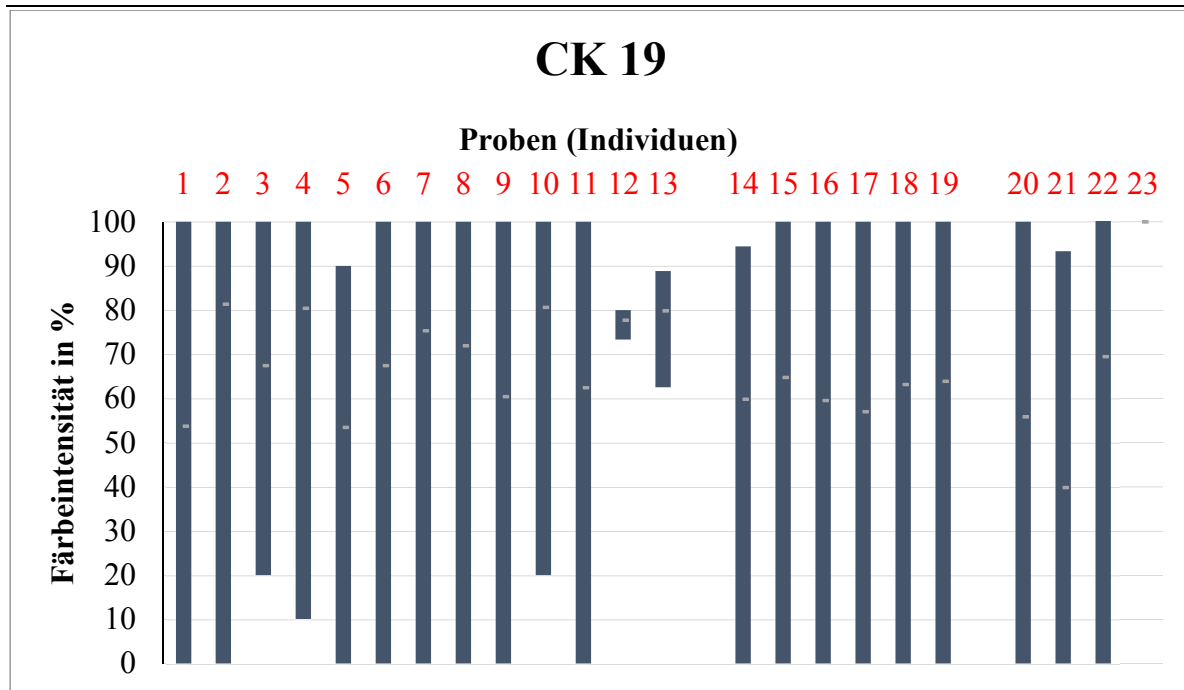


Abb. 9.6.1.7: Färbeintensität Einzelindividuen Marker gegen CK 19 (NCL-CK19)

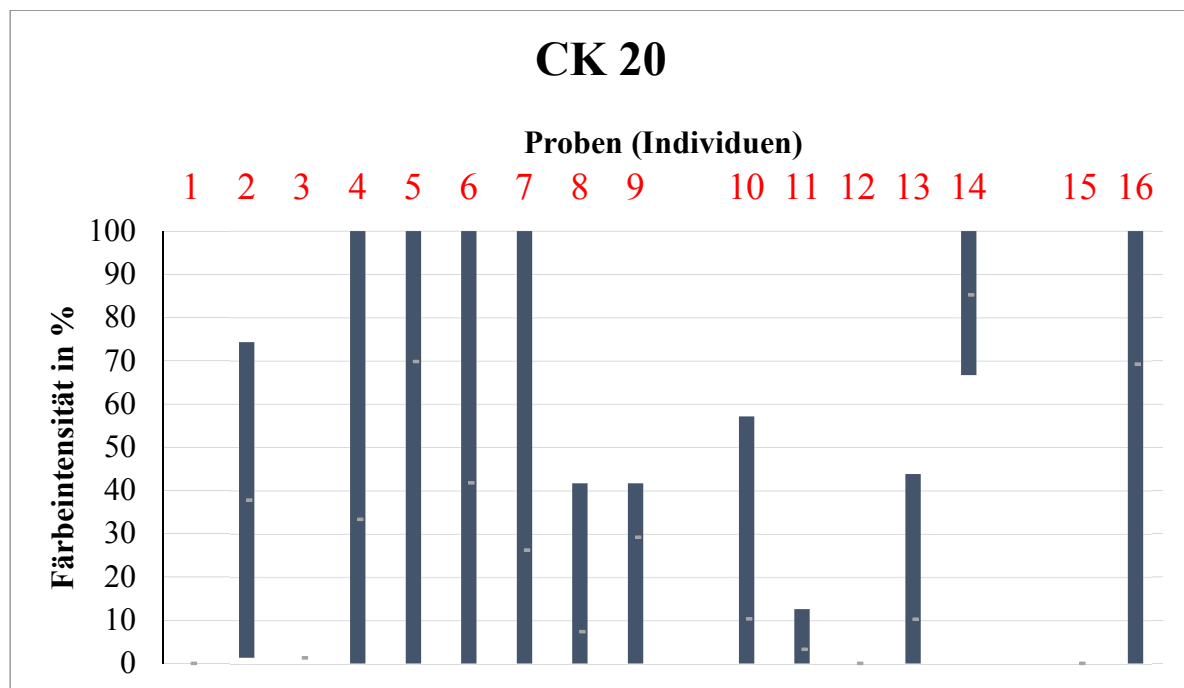


Abb. 9.6.1.8: Färbeintensität Einzelindividuen Marker gegen CK 20 (Ks20.8)

Legende Abb. 9.6.1. (1-8):

x-Achse: einzelne Individuen (Hunde)

y-Achse: Färbeintensität in %

blauer Balken: Max-Min Bereich

grüner Punkt: arithmetisches Mittel

9.6.2 Einteilung der Färbeintensität in Abhängigkeit von der Fixierdauer in Formalin, getrennt nach Markern

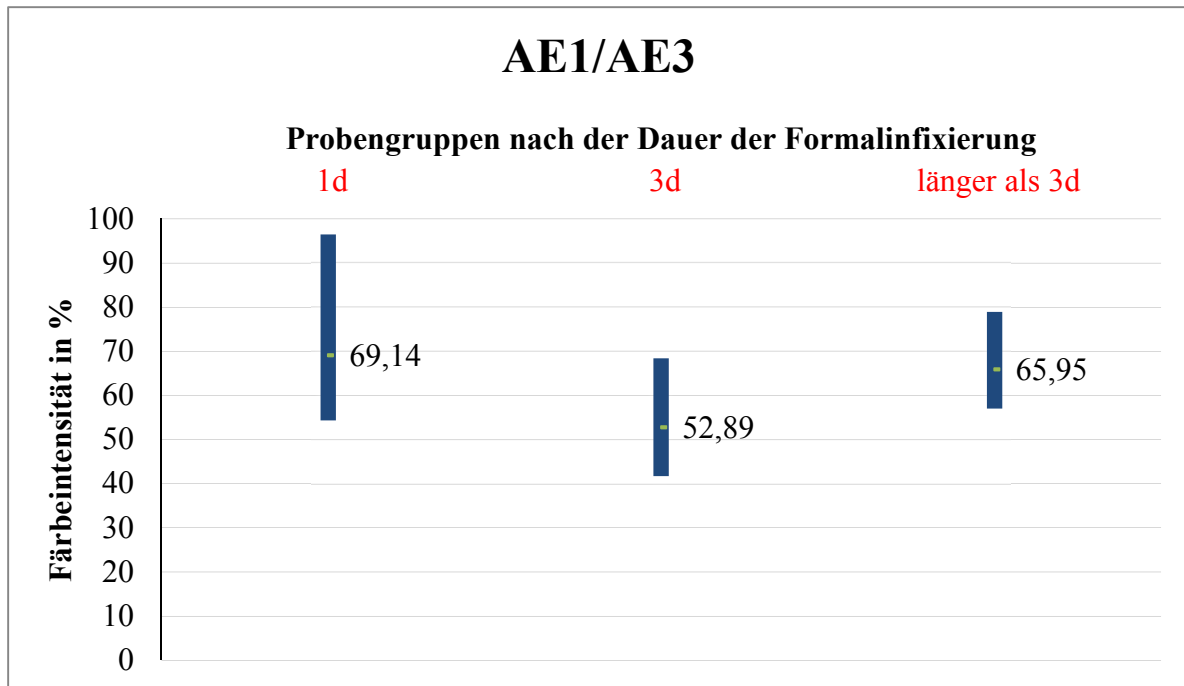


Abb. 9.6.2.1: Mittlere Färbeintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker AE1/AE3

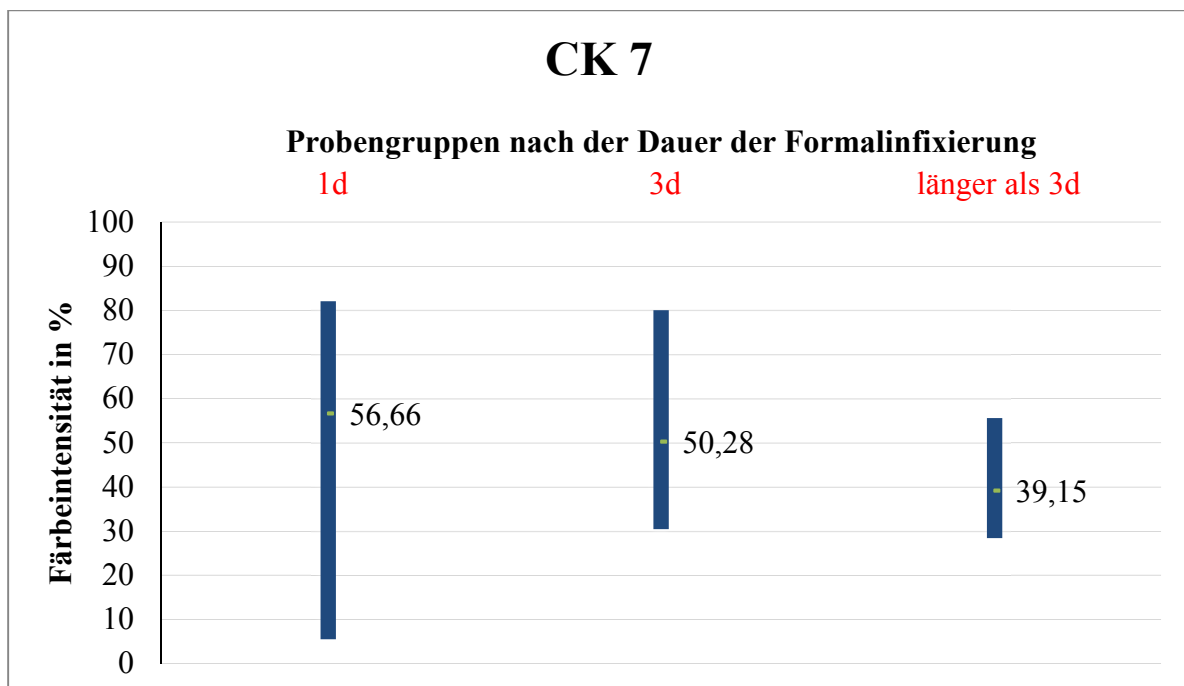


Abb. 9.6.2.2: Mittlere Färbeintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker gegen CK 7 (OV-TL 19/30)

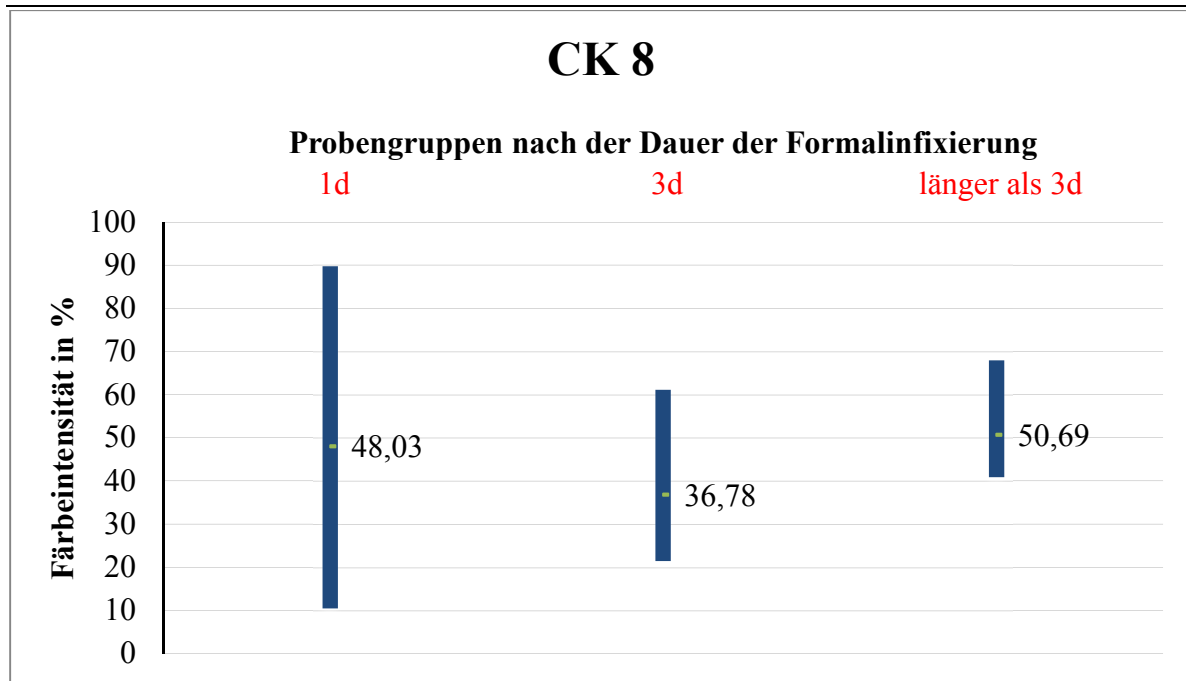


Abb. 9.6.2.3: Mittlere Färbeintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker gegen CK 8 (NCL-CK8-TS1)

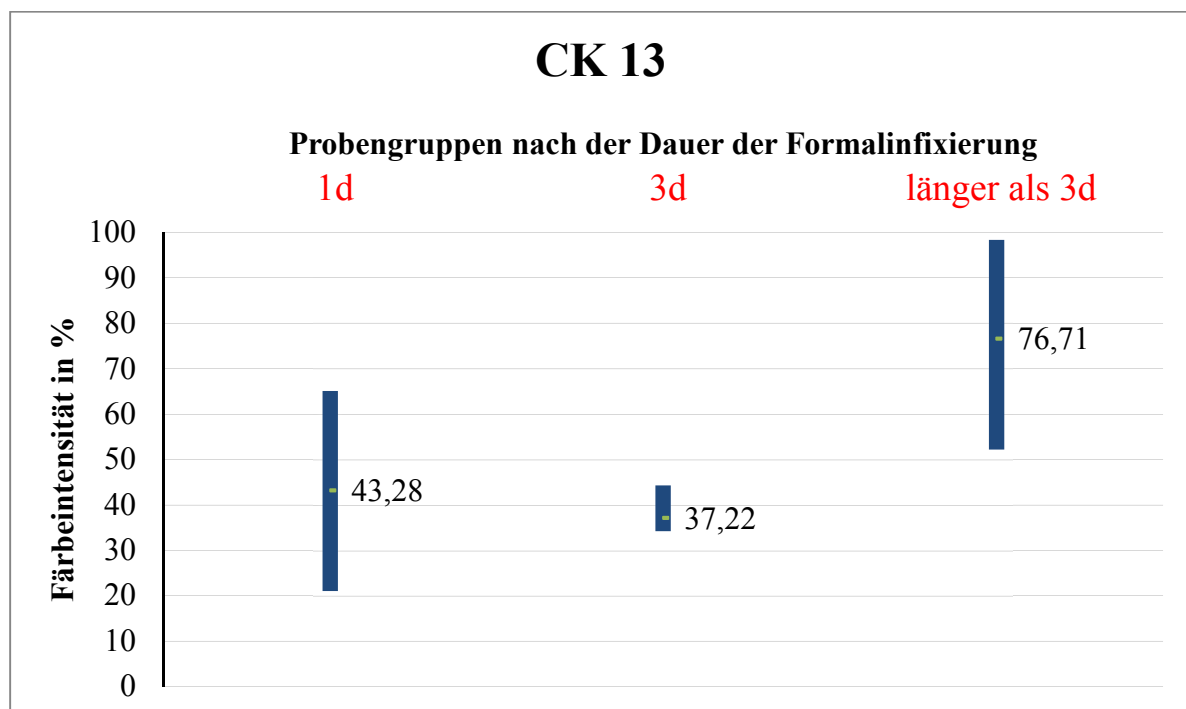


Abb. 9.6.2.4: Mittlere Färbeintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker gegen CK13 (AE8):

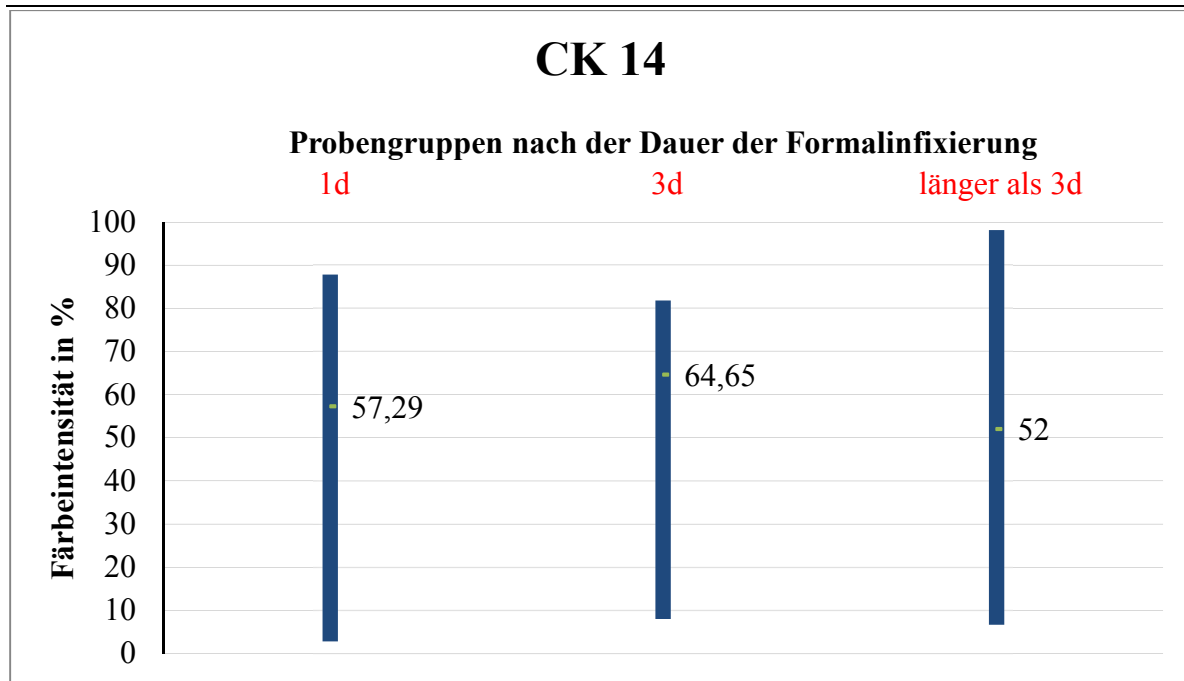


Abb. 9.6.2.5: Mittlere Färbeintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker gegen CK 14 (NCL-LL002)

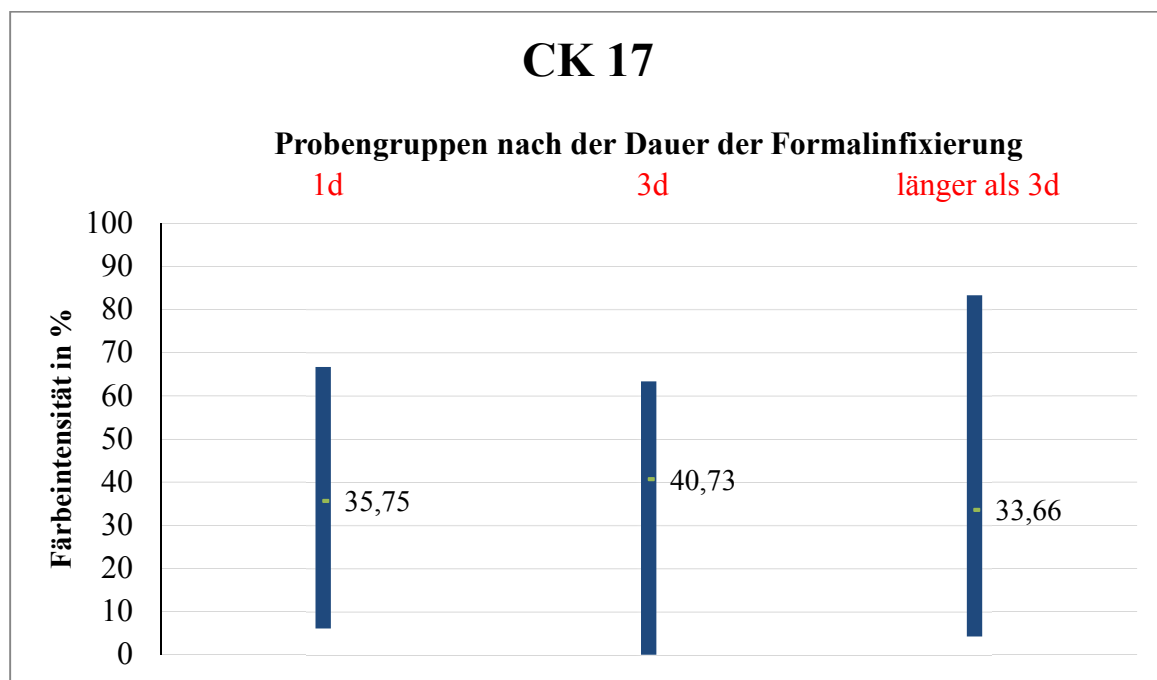


Abb. 9.6.2.6: Mittlere Färbeintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker gegen CK 17 (E3)

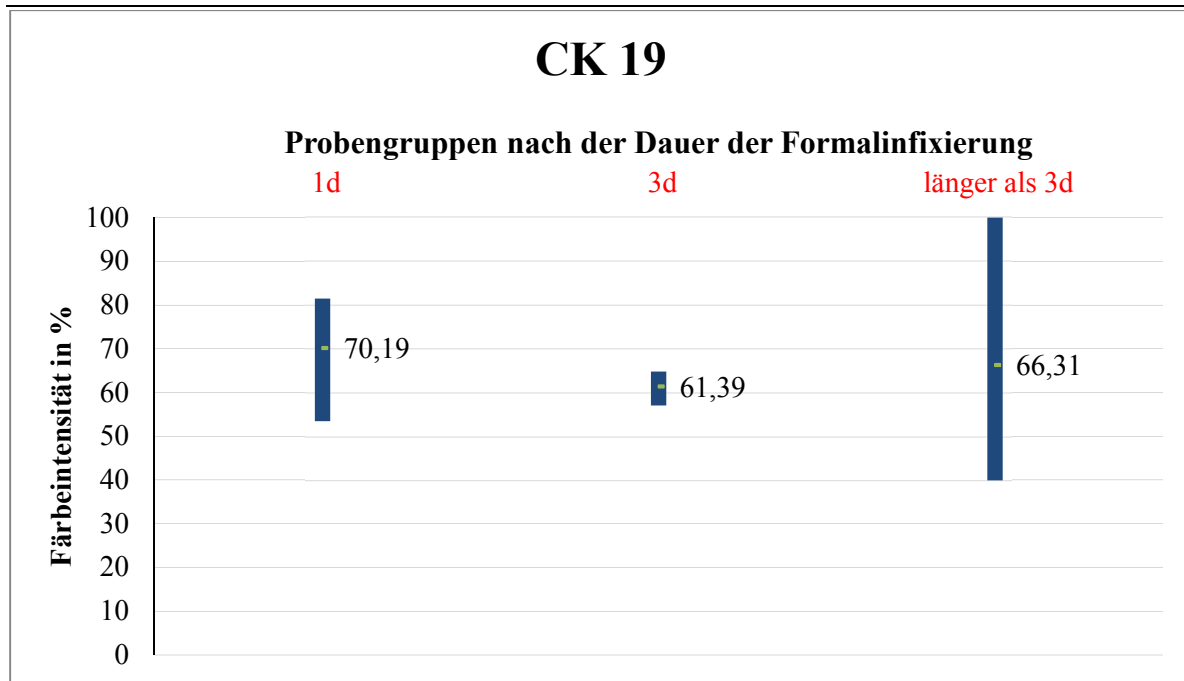


Abb. 9.6.2.7: Mittlere Färbintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker gegen CK 19 (NCL-CK19)

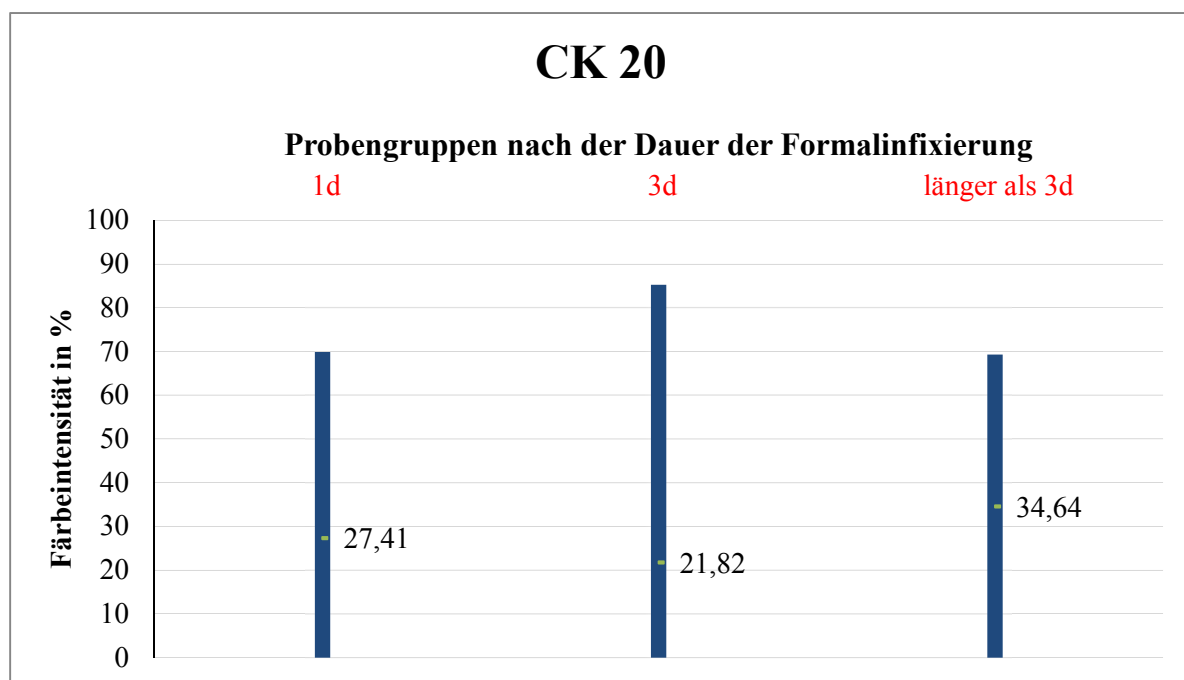


Abb. 9.6.2.8: Mittlere Färbintensität, gruppiert nach der Dauer der Formalinfixierung für den Marker gegen CK 20 (Ks20.8)

Legende Abb. 9.6.2. (1-8):

x-Achse: Gruppen nach der Dauer der Formalinfixierung in Tagen

y-Achse: Färbintensität in %

blauer Balken: Max-Min Bereich

grüner Punkt: arithmetisches Mittel

DANKSAGUNG

Zum Schluss möchte ich mich an dieser Stelle von ganzem Herzen und in aller Förmlichkeit bei Ihnen Herrn Professor Schoon bedanken, für die Möglichkeit meine Dissertationsschrift am Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig anzufertigen, sowie für die entgegengebrachte Unterstützung und Geduld in diesem langjährigem Projekt, welches nun seinen Abschluss in der hier vorliegenden Arbeit findet.

Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten Institut, jedem einzelnen Mitarbeiter, für die herzliche Aufnahme und Eingliederung in ein tolles Team und die langjährige Unterstützung dieses Projektes.

Eine herausragende Rolle bei der Bewältigung des Projektes 'Dissertation' hat meine Mentorin, Lektorin und Freundin Frau Dr. Kathrin Jäger gespielt. Ihr gilt mein ganz besonders lieber Dank für die unzähligen Arbeitsstunden, welche sie in Form von Gesprächen, Telefonaten, Korrekturlesungen und anderen Aktivitäten in dieses Projekt eingebracht hat.

Mein aufrichtiger Dank geht an 'unsere Engel im Labor' des Institutes für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig für die praktische Unterstützung. Im Einzelnen möchte ich einen ganz besonderen Dank an Frau Wipplinger für die ausgiebige Hilfe bei der immunhistologischen Aufarbeitung der Proben, sowie Frau Schleinitz für das gemeinsame Schneiden und Aufziehen der Proben am Mikrotom richten.

Ein ganz lieber Dank geht an meinen Mann Rico, für die endlosen Stunden Mikroskopieren in seinem Büro und die starke Unterstützung für mein persönliches Projekt 'Dissertation'.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, allen voran meinen Eltern und Schwiegereltern, für die endlosen Stunden Kinderwagen schieben, welche mir die nötigen freien Stunden bescherten zum Schreiben dieser Arbeit, sowie der freien Kost und Logis in dieser Zeit.